

Aus der Klinik für Neurologie
Direktorin Frau Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

Vestibulo-zerebelläre Mechanismen der menschlichen Haltungsregulation –
Dynamische Stabilität und Stürze in Patienten mit Kleinhirnerkrankungen und
vestibulären Störungen

Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von Dr. med. Roman Schniepp

2017

A centipede was happy – quite!
Until a toad in fun said,
"Pray, which leg moves after which?"
This raised her doubts to such a pitch,
she fell exhausted in the ditch.
Not knowing how to run.

wahrscheinlich Katherine Craster (1841–1874) in Pinafore Poems

Inhaltsverzeichnis

A	Vestibulo-zerebelläre Mechanismen der menschlichen Haltungsregulation - Dynamische Stabilität und Stürze in Patienten mit Kleinhirnerkrankungen und vestibulären Störungen	
A.1	Einleitung.....	3
A.1.1	Gangataxie als Folge vestibulärer und zerebellärer Erkrankungen.....	3
A.2	Zielsetzung der habilitationsrelevanten Arbeiten.....	4
A.3	Vestibulo-zerebelläre Störungen der Dynamischen Stabilität.....	5
A.3.1	Vestibulo-zerebelläre Einflüsse auf Schrittfrequenzen und dynamische Stabilität des Gehen.....	5
A.3.2	Geschwindigkeitsabhängige Veränderungen der Dynamischen Stabilität und ihre Implikationen für die vestibuläre und zerebelläre Haltungsregulation.....	8
A.3.3	Dynamische Stabilität und Stürze in Patienten mit vestibulo-zerebellären Störungen.....	12
A.4	Implikationen für den klinischen Einsatz.....	17
A.4.1	Ein topodiagnostisches Konzept der vestibulo-zerebellären Lokomotionsregulation.....	18
A.4.2	Anwendung von Mustererkennungsverfahren zur Unterscheidung vestibulo-zerebellärer Gangstörungen.....	21
A.4.3	Ansätze zur Verbesserung dynamischer Stabilität mittels Pharmakotherapie in Patienten mit zerebellärer Ataxie.....	25
A.4.4	Sensorische Stimulation zur Verbesserung dynamischer Stabilität von Patienten mit bilateraler Vestibulopathie.....	29
A.5	Ausblick.....	32
A.6	Zusammenfassung.....	34
A.7	Literatur.....	36
B.	Lebenslauf.....	45
C.	Danksagung.....	51
D.	Anhang der relevanten Originalarbeiten.....	52

A Vestibulo-zerebelläre Mechanismen der menschlichen Haltungsregulation - Dynamische Stabilität und Stürze in Patienten mit Kleinhirnerkrankungen und vestibulären Störungen

A.1 Einleitung

Die menschliche Lokomotionskontrolle ist sowohl durch eine hohe dynamische Stabilität als auch durch einen hohen Grad an Flexibilität und Adaptabilität gekennzeichnet. Stabilität und Adaptabilität sind für die jeweilige Anpassung des Gangmusters an externe Umweltbedingungen verantwortlich. Hierbei spielen neben passiven, biomechanischen Eigenschaften des Haltungsapparates vor allem sensorische, vestibuläre Rückkopplungsprozesse eine wesentliche Rolle.

A.1.1 Gangataxie als Folge vestibulärer und zerebellärer Erkrankungen

Kommt es zu Störungen der vestibulären Afferenz bzw. zu Erkrankungen des Kleinhirns so resultiert regelhaft eine Störung der posturalen Kontrolle mit dem Auftreten einer Gangataxie (Palliyath *et al.*, 1998), wobei je nach Schädigungsort unterschiedliche Funktionen des Gehens gestört sein können (Morton *et al.*, 2004, Morton and Bastian, 2007). Häufig steht die Gangataxie im Mittelpunkt der Symptombeschreibung der Patienten und hat weitreichende Konsequenzen für die Mobilität und soziale Teilhabe (Fonteyn *et al.*, 2010). Zudem führt eine Gangataxie zu einem erhöhten Risiko für Stürze. Populationsbasierte Studien gehen von einer Sturzprävalenz von bis zu 70% in Patienten mit vestibulären und zerebellären Erkrankungen aus (Gazzola *et al.*, 2006, Schlick *et al.*, 2016).

Für die klinische Versorgung von Patienten mit chronischen vestibulären oder zerebellären Erkrankungen sind die Behandlung der Gangstörung zur Verbesserung der Mobilität und das Vermeiden von Sturzereignissen wesentlich. Voraussetzung hierfür ist das Wissen über die funktionelle Anatomie und Verbindung von vestibulärem System und Kleinhirn.

Das vestibuläre System erfasst Rotationsbeschleunigungen über die Bogengänge und Linearbeschleunigungen sowie Schwerkraft über die Otolithenorgane (Benson *et al.*, 1990). Es ist damit ganz wesentlich an der Stabilisierung der aufrechten menschlichen Haltung beteiligt. Hauptintegrationspunkt vestibulärer Haltungsregulation sind die Vestibulariskerngebiete im Pons. Von hier laufen descendierende Fasern zu den ipsilateralen γ - und α -Motoneurone und unterstützen dabei Halte- und Stellreflexe. Dabei scheint eine enge Kopplung von vestibulären Afferenzen auf spinaler Ebene zu bestehen (Dietz *et al.*, 1984, Keck *et al.*, 1998). Neben den vestibulospinalen Funktionen bestehen enge anatomische und funktionelle Verbindungen des Vestibulariskerngebiets zur okulomotorischen Zentren des Hirnstamms. Diese anatomische Verbindung dient der direkten vestibulo-okulären Reflexkontrolle, welche v.a. bei schnellen Kopfbewegungen relevant wird (Zee and Leigh, 1983). Weitere Projektionsbahnen des vestibulären Systems ziehen zum Thalamus (Dieterich and Brandt, 2001) und Inselregion (Dieterich and Brandt, 1993) und repräsentieren höhere vestibuläre

Funktionen, wie z.B. die Vertikalenwahrnehmung (Brandt and Dieterich, 2000) oder Raumwahrnehmung.

Das Kleinhirn erhält wesentlichen sensorischen Input aus dem propriozeptiven, somatosensiblen System, aus dem visuellen und aus dem vestibulären System. Vor allem in mittelliniennahen Strukturen des Kleinhirns, vornehmlich in Vermis und Flokkulus/Nodulus werden sensorische Informationen integriert und über die tiefen Kleinhirnerkerne wieder in unterschiedliche motorische Subsysteme verschaltet (Voogd and Glickstein, 1998). Die Kleinhirnhemisphären sind sowohl in spinale, pontine und kortikale, primär motorische Kontrollschleifen involviert. Diese scheinen an der zeitlichen Präzision, der Mehrgelenkskoordination und in der Erzeugung von Afferenz/Efferenzkopie Systemen beteiligt zu sein (Mori *et al.*, 2004). Somit stellt das Kleinhirn die wesentliche zerebrale Kontrollstruktur für Koordination und sensorische Integration während menschlicher Haltungskontrolle dar.

A.2 Zielsetzung der habilitationsrelevanten Arbeiten

Die Schwerpunkte der für die Habilitation relevanten wissenschaftlichen Arbeiten liegen in der Evaluation des Stellenwerts der Bewegungsanalyse zur Charakterisierung von Stabilität während des Gehens in Patienten mit vestibulären und zerebellären Erkrankungen und in deren klinischer Evaluation für Diagnose und Therapiesteuerung.

1. Untersuchung funktioneller Zusammenhänge zwischen vestibulärer Signalverarbeitung, zerebellärer Haltungsregulation und Extremitätenkoordination während des Gehens sowie deren Auswirkungen auf die dynamische Stabilität von Patienten. Übergeordnetes Ziel dieses Projektarms ist die Identifikation von neurophysiologischen Risikofaktoren für Sturzereignisse in Patienten mit vestibulären und zerebellären Störungen.
2. Untersuchung der Anwendbarkeit von Markern der dynamischen Stabilität während des Gehens zur differentialdiagnostischen Unterscheidung vestibulo-zerebellärer Gangstörungen. Zudem sollte die Möglichkeit zur Etablierung von Stabilitätsparametern zur Erfassung von therapierelevanten Veränderungen im Rahmen von Interventionsstudien evaluiert werden.
3. Untersuchung eines neuen Therapieansatzes mittels sensorischer Stimulation zur Verbesserung der dynamischen Stabilität in Patienten mit vestibulären Gangstörungen

A.3 Vestibulo-zerebelläre Störungen der Dynamischen Stabilität

A.3.1 Vestibulo-zerebelläre Einflüsse auf Schrittfuktuationen und dynamische Stabilität des Gehen

Hintergrund:

Die apparative Ganganalyse erlaubt die Aufzeichnung einer hohen Anzahl räumlicher und zeitlicher Parameter, die das Gehtempo, die Schrittstabilisierung, die Seitenasymmetrie und das Schwungsverhalten charakterisieren. Die Aussagekraft bezüglich dynamischer Stabilität, also eine Beurteilung wie stabil ein Gangmuster abläuft, ist anhand dieser Maße in der Regel nicht zu treffen. Hierfür haben sich in den letzten Jahren sogenannte Fluktuationsparameter etabliert. Dabei wird nicht der Mittelwert über die Gesamtzahl der Schritte während des Gehens analysiert, sondern Fluktuationen in Größe und Struktur einzelner Schritte, wobei der theoretische Hintergrund eine sich wiederholende, monomorphe Schreitbewegung als stabiles Muster darstellt (Hausdorff, 2005). Bei der Analyse von Fluktuationen einzelner Parameter von Schritt-zu-Schritt werden also nicht Mittelwerte gebildet, sondern das sogenannte „Rauschen“ einzelner Schrittdatenpunkte analysiert und quantifiziert (Hausdorff *et al.*, 1995).

Methoden

Mit einer Sensormatte (GAITRite®) wurden die Gangmuster in *Studie I* von 51 Gesunden, 40 Patienten mit hereditären und sporadischen zerebellären Ataxien und 22 Patienten mit bilateraler Vestibulopathie, in *Studie II* von 18 Gesunden und 18 Patienten mit sensorischer Polyneuropathie und propriozeptivem Defizit und in *Studie III* von 50 Gesunden und 50 Patienten mit Downbeatnystagmus Syndrom aufgezeichnet. Das Untersuchungsprotokoll umfasste dabei Analyse während des Gehens mit langsamem, selbstgewähltem und schnellem Tempo.

Mittels eines Zebris®/hpCosmos® Laufbandsystems wurden zudem in *Studie IV* das Gehen von 10 Gesunden mit offenen und mit geschlossenen Augen, sowie in *Studie V* das Gehen von 11 Gesunden und 11 Patienten mit hereditärer oder sporadischer zerebellärer Ataxie aufgezeichnet. Dieses Untersuchungsprotokoll wurde ebenfalls auf die Untersuchung im langsamen, selbstgewählten und schnellen Geschwindigkeitsbereich ausgeweitet, nämlich bei 20%, 40%, 70% und 80% des maximal-schnellen Geh tempos.

Ergebnisse:

In den *Studien I-III und V* zeigten sich für alle o.g. Patientenkollektive erhöhte Streuungsmaße für räumliche und zeitliche Parameter einzelner Schrittpunkte während des Gehens (Schniepp *et al.*, 2012, Schniepp *et al.*, 2014, Wuehr *et al.*, 2014). In *Studie IV* zeigten sich bei den Gesunden während des Gehens mit geschlossenen Augen ebenfalls erhöhte Streuungsmaße für räumliche und zeitliche Parameter der einzelnen Schrittpunkte (Wuehr *et al.*, 2013). In Abbildung 1 ist die verstärkte Streuung

der Schritt-zu-Schritt-Daten für eine repräsentative gesunde Person (links) und eine repräsentative Person mit bilateraler Vestibulopathie (rechts) dargestellt.

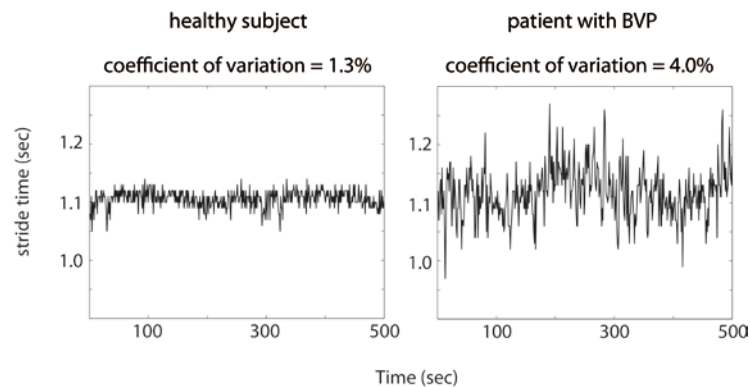


Abbildung 1: Repräsentative Zeitserie eines Gangmusters mit repetitiver Auftragung der Schrittzyklusdauer (stride time) für 500 Sekunden. Im linken Abschnitt zeigen sich bei einer gesunden Person Fluktuationen von 1.3% des Mittelwertes, im rechten bei einer Person mit bilateraler Vestibulopathie von 4.0% des Mittelwertes.

Abkürzungen: BVP – bilateral vestibulopathy (bilaterale Vestibulopathie)

Die Quantifizierung der Größe der Schrittfuktuationen ließ sich mit einem einfachen Algorithmus, welcher als **coefficient of variation (CV) [%]** = Standard Abweichung des Parameters*100 / Mittelwert des Parameters definiert ist, beschreiben und lieferte eine prozentuale Maßzahl für die Schrittfuktuationen, die auf den Mittelwert des Parameters normiert ist.

Die Erhöhung der CV Werte folgte einer unspezifischen Abhängigkeit von der Gehgeschwindigkeit. Während langsamer Gangmodi waren die CV Werte bei ca. 10-15%, beim selbstgewählten Gehen 3-7% und beim schnellen Gehen 1-10%. Im Vergleich zeigten alle gesunden Normgruppen (beziehungsweise die nichtperturbierte Normgruppe) CV Werte von 2-6% beim langsamen Gehen sowie 1-3% beim selbstgewählten und beim schnellen Gehen. In den Patientengruppen und der Gesundengruppe unter visueller Perturbation waren damit die CV Werte für Schrittzyklusdauer und –länge signifikant erhöht, besonders während des langsamen Gehens.

In *Studie IV und V* konnten aufgrund der Durchführung längerer Gehperioden auch Langzeitkorrelationen einer Zeitserie von Schritten analysiert werden. Dabei lassen sich Powerspektren oder sogenannte „detrended fluctuation analysis“ mit logarithmischer Auftragung der Selbstähnlichkeit der Streuungsmaße über verschieden große Zeitintervalle bestimmen. Die Parameter werden als fraktale Dimensionen in α -Werte ausgedrückt (Abbildung 2).

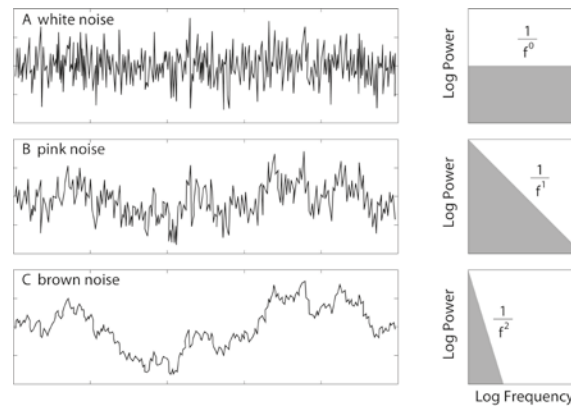


Abbildung 2: Die drei möglichen Typen von Signalrauschen mit den Powerspektren rechts. Weißes Rauschen (white noise) bezeichnet zufälliges Rauschen mit flacher Spektraldichte, d.h. die Fluktuationen können praktisch nicht vorhergesagt werden und sind daher zufällig. Pinkes Rauschen (pink noise) hat ein fast lineares Spektrum mit hoher Vorhersagbarkeit und damit großer intrinsischer Ordnung. Braunes Rauschen (brown noise) ist in langer Zeitperiode sehr zufällig, zeigt aber in kurzen Zeitserien hohe Vorhersagbarkeit, das bedeutet, dass das System für kurze Zeit sehr stabil ist.

Die fraktalen Dimensionen α waren in *Studie IV* beim Gehen mit geschlossenen Augen deutlich erniedrigt (Wuehr *et al.*, 2013). Dieser Effekt war auf langsame Gangmodi beschränkt. Dabei zeigte sich diese Veränderung nur für die α Werte der Schrittzuklusdauer und –länge, nicht aber für die Spurbreite. Für die mediolaterale Spurbreite waren die α -Werte sogar leicht erhöht.

In *Studie V* waren die α -Werte vor allem bei langsamen und schnellen Gehen vermindert, während selbstgewählter Geschwindigkeit aber fast normal (Wuehr *et al.*, 2013).

Diskussion

Die Ergebnisse der habilitationsrelevanten Studien unterstützen den Stellenwert von Streuungsmaßen und Langzeitkorrelationsparameter für die Charakterisierung von Schrittfuktuationen und dynamischer Stabilität in Patienten mit vestibulären und zerebellären Defiziten.

Der relativ einfach zu berechnende CV-Wert stellt eine Maßzahl für die Höhe der Fluktuationen von Schritt-zu-Schritt dar und ist auf den jeweiligen Mittelwert normiert. Erhöhungen der CV-Werte zeigen eine Instabilität des Gangmusters an und sind sowohl in Patienten mit sensorischen Störungen (vestibuläre Defizite, sensorische Polyneuropathie), in Gesunden unter visueller Perturbation und in Patienten mit zerebellärer Ataxie zu finden. Der Vorteil der Berechnung des CV-Wertes ist die relativ geringe Anzahl von benötigten Schrittaufzeichnungen (<50 Einzelschritte), die zur Analyse verwendet werden können (König *et al.*, 2014). Dies macht die Berechnung des CV-Wertes insbesondere für die klinische Anwendung interessant.

Die Literatur führt den CV als verlässlichen Parameter der Stabilität eines Gangmusters. In gesunden Personen werden Werte von <2-3% für Schrittlänge und Schrittzuklusdauer erreicht (Winter *et al.*, 1990). Werte >5% gelten als gesichert pathologisch (Hausdorff, 2007, Hausdorff, 2009). Eine Übersichtsarbeit von König *et al.* zeigte, dass eine Erhöhung des CV kein spezifisches Merkmal für Gangstörungen bei sensorischen oder zerebellären Defiziten ist. In dieser Metaanalyse zeigt sich

vielmehr, dass erhöhte Gangfluktuationen als generelles Merkmal eines instabilen Gangbilds bei Erkrankungen der Basalganglien, kognitiven Störungen, neuromuskulären Störungen sowie zerebellären und sensorischen Störungen auftritt. Der Vergleich der Effektstärken des CV-Wertes für die verschiedenen Erkrankungen unterstützt allerdings eine hervorzuhebende Bedeutung für Erkrankungen der sensorischen Systeme oder des Kleinhirns (König *et al.*, 2016). Unsere Arbeiten lassen vermuten, dass die Erhöhung der Streuungsmaße (CV) ein typisches Merkmal einer gestörten vestibulären oder zerebellären Haltungsregulation ist.

Langzeitkorrelationen beschreiben die Selbstähnlichkeit von länger andauernden Gehperioden und sind in ihrer Interpretation aufwendiger als die CV-Berechnung. Die grundlegende Idee der Interpretation besteht darin, dass die dynamische Stabilität des Gehens nicht nur durch ein hohes Maß an Ordnung und Selbstähnlichkeit zu messen ist, sondern dass die zeitliche Verteilung dieser Maße Bedeutung besitzt. Dieser Hypothese entsprechend werden α -Werte, die eine hohe Vorhersagbarkeit in kurzen Zeitintervallen haben (Braunes Rausches, brown noise), für charakteristisch angesehen, wenn das Gehen einer Instabilität, z.B. durch eine Perturbation, ausgesetzt ist (Lipsitz, 2002). Tatsächlich kommt es bei Gesunden während des Gehens mit geschlossenen Augen zu einer Reduktion der Fraktalen Dimension α für Parameter in der for-aft Richtung und damit zur Tendenz einer Ordnung/Stabilität über kurze Zeitserien. Ähnliche Effekte lassen sich auch in Patienten mit zerebellärer Ataxie darstellen und stellen daher einen relativ krankheitsunspezifischen Mechanismus der Stabilisierung des Gangmusters unter gestörter visueller oder zerebellärer Haltungsregulation dar. Physiologisch wird dieses Phänomen a.e. einer Verschiebung des Gangmusters hin zu einer bewussten, auf externe Perturbationen vorbereitete Gehweise gesehen (Lauk *et al.*, 1998). Im Gegensatz zu den Parametern der for-aft Richtung zeigen sich die α -Werte für die Spurbreite des Gehens, also in medio-lateraler Richtung differentiell reguliert. Bei Gesunden (mit offenen und geschlossenen Augen) zeigt sich der α -Wert diskret erhöht und somit in ein Muster des weißen Rauschens eingeordnet. Das hohe Maß an „Unordnung“ in der medio-lateralen Richtung spricht für eine kurzfristige Stabilisierungsstrategie, die über längere Zeitserien nicht geordnet ist. Diese Strategie findet sich v.a. im Rahmen aktiver sensorischer Rückkopplung eines insgesamt wenig biomechanisch kontrollierten Bewegungsmusters (Bauby and Kuo, 2000). In Patienten mit zerebellärer Ataxie zeigt sich die Schrittdynamik in medio-lateraler Ebene nicht verändert.

A.3.2 Geschwindigkeitsabhängige Veränderungen der Dynamischen Stabilität und ihre Implikationen für die vestibuläre und zerebelläre Haltungsregulation

Hintergrund:

Schon frühzeitig ergaben sich erste Hinweise, dass die Gewichtung vestibulärer Rückkopplung während des Gehens von der Fortbewegungsgeschwindigkeit abhängen könnte. Anekdotisch lässt sich die Beobachtung und Publikation von Thomas Brand berichten, dessen Golden Retriever in der Lage

war, trotz akutem einseitigen Vestibularisausfall geradeaus zu rennen, nicht aber langsam geradeaus zu gehen (Brandt *et al.*, 1999). Die hieraus abgeleiteten Experimente zeigten in der Folge, dass bei einseitigem Vestibularisausfall des Menschen, sowie bei sensorischer Stimulation (visuell oder vestibulär) die Gangabweichung beim Laufen sehr viel kleiner ist als beim Gehen (Jahn *et al.*, 2000, Jahn *et al.*, 2001, Schneider *et al.*, 2008). Es zeichnete sich ein Modell für die sensorische Rückkopplung während des menschlichen Gehens ab, in dem aktive vestibuläre Rückkopplung besonders während langsamer Lokomotion stattfindet. Schnellere Gangmodi oder das Laufen stellen hingegen Vorgänge dar, bei denen automatisierte Bewegungsabläufe des Rückenmarks ohne wesentliche vestibuläre Rückkopplung verwendet werden (Dietz, 2003).

Dieses Konzept wird durch Studien mit funktioneller MRT und vorgestelltem Gehen gestützt, welche zeigen, dass bei schneller Lokomotion kortikale sensorische Areale deaktiviert und Kleinhirnlokomotionszentren aktiviert werden (Jahn *et al.*, 2004, Jahn *et al.*, 2008). Aufbauend auf diesen Überlegungen wurden deshalb Stabilitäts- und Fluktuationsmaße des Gehens während Lokomotion mit verschiedenen Geschwindigkeiten untersucht.

Methoden:

Dieser Teilaspekt wurde ebenfalls mit den o.g. Studien I-V untersucht.

Ergebnisse:

In den Studien I-V waren sowohl für alle Patientenkollektive, als auch für die Normalgruppe eine geschwindigkeitsabhängige Ausprägung von CV-Werten und der α -Werte nachweisbar. Die verschiedenen ANOVA Modelle zeigten für den Kofaktor „Gehgeschwindigkeit“ einen signifikanten Effekt. In den Kontrollgruppen mit Gesunden von allen 5 Studien war das einheitliche Bild einer geringen Abnahme der Streuungsmaße (CV-Werte) und Langzeitkorrelationen α mit zunehmender Geschwindigkeit zu finden.

In den jeweiligen Patientengruppen waren die CV-Werte v.a. beim langsamen Gehen erhöht. Dort zeigte sich, selbst unter Berücksichtigung des Geschwindigkeitseffekts, ein signifikanter Einfluss des Faktors „Patientengruppe“, d.h. das Vorliegen einer sensorischen oder zerebellären Erkrankung war mit erhöhten Werten der CV assoziiert. Ähnliche Befunde zeigten sich auch für die Langzeitkorrelationen α , wobei hier unter sensorischer Perturbation von Gesunden bzw. in Patienten mit zerebellärer Ataxie signifikant erniedrigte α -Werte (diese entsprechen einer verminderten Vorhersagbarkeit/Ordnung) beim langsamen Gehen zu finden waren.

Die erhöhten CV-Werte beim langsamen Gehen waren in fast allen Patientengruppen gleich, d.h. es kann nicht über die Höhe der CV-Werte zwischen propriozeptivem Defizit, Vestibulopathie oder gestörter visueller Rückkopplung unterschieden werden. Auch die untersuchten Patientengruppen mit zerebellärer Ataxie zeigten vergleichbar erhöhte CV-Werte beim langsamen Gehen.

Eine unterschiedliche Fluktuationshöhe zwischen Patienten mit sensorischen Defiziten und Patienten mit zerebellärer Ataxie zeigte sich bei Analyse schneller Gehmodi. Die CV-Werte für stride time für Patienten mit bilateraler Vestibulopathie waren mit 4.7% nur minimal erhöht, für Patienten mit sensorischer Polyneuropathie mit 3.3% normal und bei Gesunden während des Gehens mit geschlossenen Augen mit 2.2% normal. In Patienten mit zerebellärer Ataxie beim schnellen Gehen zeigt sich eine erneut deutlich erhöhte CV für stride time mit 7.9%.

In den Patientengruppen mit zerebellären Störungen waren die CV-Werte für Patienten mit Downbeatnystagmus (DBN) Syndrom in *Studie III* besonders. Während über die Gesamtgruppe der DBN Patienten die CV-Werte für stride time und stride length während des schnellen Gehens im Vergleich zu Gesunden nicht erhöht waren, konnte in einer Subgruppenanalyse gezeigt werden, dass bei Patienten mit DBN und zusätzlicher Extremitätenataxie während des schnellen Gehens signifikant erhöhte CV-Werte zu finden waren.

Zusammenfassend zeigten die *Studien I-V* das in Abbildung 3 skizzierte Verhalten für Schrittfuktuationen mit erhöhten Werten während des langsamen Gehens und Abnahme bei Zunahme des Geh tempos. Während maximal schnellen Gehens waren die Schrittfuktuationen nur in den Patienten mit zerebellärer Ataxie erhöht.

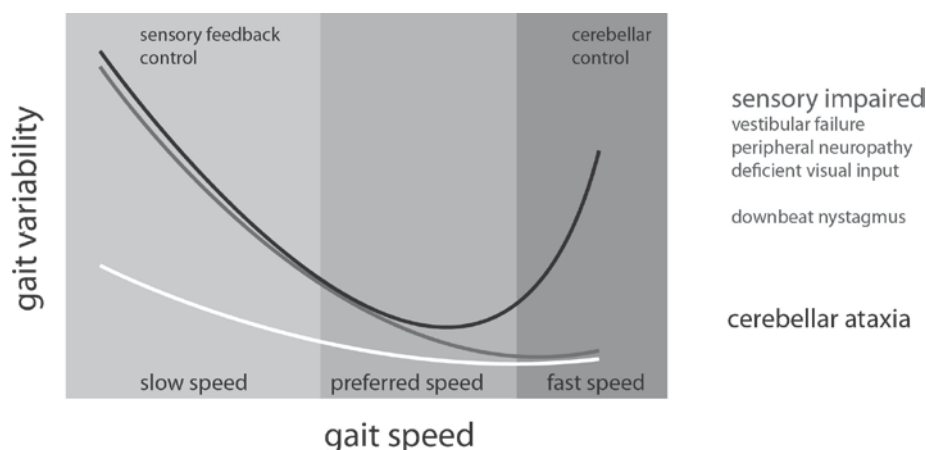


Abbildung 3: Schema der geschwindigkeitsabhängigen Ausprägung spatiotemporaler Schrittfuktuationen (CV) für Gesunde (weiße Linie), Patienten mit sensorischer Störung (hellgraue Linie) und Patienten mit Kleinhirnerkrankungen (schwarze Linie)

Diskussion:

Die Untersuchung der Ausprägung von Schrittfuktuationen über verschiedene Geschwindigkeitssektoren unterstützt die Annahme, dass dynamische Stabilität während des Gehens geschwindigkeitsabhängig ist. Während langsamen Gehens zeigen sich erhöhte Fluktuationsparameter (sowohl CV als auch α), sowohl in Gesunden als auch in Patienten.

Eine visuelle Perturbation durch Augenschluss sowie Störungen des somatosensorischen und vestibulären Feedbacks und zerebelläre Ataxien führen zu signifikant erhöhten Fluktuationsparametern mit jeweils signifikantem Effekt des Geh tempos. In allen Probandengruppen zeigt sich die maximal

starke ausgeprägte Pathologie in langsamen Gangmodi. Dieser Befund unterstützt damit indirekt die Hypothese, dass sensorische, insbesondere auch vestibuläre Informationen v.a. während des langsamen Gehens als aktive Rückkopplung verwendet werden (Brandt *et al.*, 1999). Mehrere Evidenzlinien unterstützen diese Hypothese, insbesondere der Befund einer verstärkten Antwort auf visuelle oder vestibuläre Perturbationsreize während langsamer Lokomotion (Jahn *et al.*, 2000, Jahn *et al.*, 2001), Aktivierungsmuster kortikaler sensorischer Areale während langsamer Lokomotion (Jahn *et al.*, 2008) und die o.g. Beobachtung des Golden Retriever und einer angeschlossenen Fallserie an Patienten mit akutem einseitigen Vestibularisausfall (Brandt *et al.*, 1999).

Während schnelleren Gehens nimmt die aktive sensorische Rückkopplung zunehmend ab. Das Gehen wird vermehrt über automatisierte Rückenmarksmuster (Dietz, 2003) unter zerebellärer Schrittmacherfunktion erzeugt (Jahn *et al.*, 2008, la Fougere *et al.*, 2010). Entsprechend lassen sich deshalb bei selbstgewählter und schneller Lokomotion nur minimal oder fast schon normalisierte Parameter der Schrittluktuationen, sowohl in Streuungsmaßen als auch in Langzeitkorrelationen, von Patienten mit sensorischen Störungen finden. Davon different ist der Befund bei Patienten mit zerebellärer Ataxie. Hier zeigen sich erneut signifikant pathologische Werte für Streuungsmaße und Langzeitkorrelation der Schrittluktuationen während schnellen Gehens. Die möglichen Hypothesen, hierfür lassen sich (1) durch einen verstärkten Effekt der Extremitätenataxie auf die Gangstabilität während schneller Bewegungen (welcher in Abschnitt A.3.4 weiter diskutiert wird) erklären. Alternativ oder komplementär ist (2) eine Dysfunktion zerebellärer Schrittmacherfunktion für die im Lokomotionsnetzwerk während schnellen Gehens möglich. Tatsächlich zeigt sich in fMRI und PET Untersuchungen von humaner Lokomotion eine Zunahme mittelliniennaher Aktivität im Kleinhirn bei schneller Lokomotion (Jahn *et al.*, 2008, Jahn *et al.*, 2008, la Fougere *et al.*, 2010). In aus Tiermodellen übernommenen Konzepten der supraspinalen Lokomotionskontrolle existiert eine zerebellär-lokalisierte Lokomotionsregion, in welcher schrittphasenabhängige Flexorenmuskelaktivität kontrolliert und eine rhythmische Frequenzmodulation der mesencephalen Lokomotionsregion ausgeübt wird (Orlovsky, 1972, Orlovsky, 1972, Armstrong, 1988). In diesem Kontext sind die erhöhten Fluktuationsparameter für Streuungsmaße und Langzeitkorrelationen aus unseren Studien weniger ein Ausdruck gestörter sensorischer Integration des Kleinhirns, als vielmehr von Dysfunktionen im Bereich koordinativer Leistungen der Extremitätenmotorik und/oder als Folge einer gestörten zerebellären Rhythmus-Lokomotionskontrolle einzuordnen.

Abbildung 3 schematisiert die beobachteten Störungen der dynamischen Stabilität des Gehens für Patienten mit zerebellären Kleinhirnerkrankungen während des langsamen und des schnellen Gehens. Die Geschwindigkeitsabhängigkeit der Fluktuationen ist als U-förmige Kurve zu beschreiben, welche sich auch in den Einzelanalysen der Geschwindigkeitsabhängigkeit der Fluktuationsparameter finden lassen. Das lokale Minimum der Fluktuationen wird dabei im Bereich der selbstgewählten Geschwindigkeit gefunden. Im Verständnis von Fluktuationen als Marker für Dynamische Stabilität lässt sich ableiten, dass für Patienten mit zerebellärer Ataxie ein individuell stabilstes Gangmuster

während selbstgewählter Lokomotion besteht. Im Rahmen eines Attraktormodells lassen sich diese Ergebnisse insofern interpretieren, dass Patienten mit zerebellärer Ataxie über die Modifikation des Geh tempos Bereiche der höchsten individuellen Gangstabilität und damit mit niedrigen Fluktuationen bevorzugen, also praktisch eine Stabilitätsstrategie auswählen. Tatsächlich zeigt sich in den Einzeldaten der *Studie I* auch, dass der Abstand zwischen selbstgewähltem Tempo und Tempo minimaler Fluktuationen deutlich kleiner ist als in Gesunden oder in Patienten mit bilateraler Vestibulopathie. Während Gesunde ihr selbstgewähltes Geh tempo vordergründig nach maximaler Energieeffizienz auswählen können, kommt es bei Patienten mit zerebellärer Ataxie zur einem Strategiewechsel hin zu erhöhten Stabilisierungsmechanismen (Holt *et al.*, 1991).

A.3.3 Dynamische Stabilität und Stürze in Patienten mit vestibulo-zerebellären Störungen

Hintergrund:

Als Sturz wird ein Ereignis bezeichnet, bei dem die Person unwillentlich während einer posturalen Aufgabe zu Boden geht oder auf einer Ebene unterhalb des Ausgangsniveaus zum Liegen kommt (Hauer *et al.*, 2006). Die Konsequenzen eines Sturzes sind vielfältig und ernsthaft. Sie reichen von der Angst vor erneuten Stürzen (Kumar *et al.*, 2014), über Reduktion der sozialen Teilhabe (Bloem *et al.*, 2003) zu teils schwerwiegenden Sturzverletzungen (Tinetti and Williams, 1997). Risikofaktoren für Stürze werden in intrinsische und extrinsische Faktoren eingeteilt (Gauchard *et al.*, 2001). Intrinsische Faktoren sind z.B. Alter, Komorbidität, Medikation und Haupterkrankung. Extrinsische Risikofaktoren bestehen in der Ausgestaltung der Umgebung im beruflichen und sozialen Umfeld des Patienten.

Der Zusammenhang zwischen erhöhtem Sturzrisiko und zerebellärer Ataxie ist bereits etabliert (Fonteyn *et al.*, 2010). Für vestibuläre Störungen bestehen indirekte Hinweise. Schwindel und vestibuläre Störungen gelten im geriatrischen Setting als Risikofaktoren für Stürze und erhöhen somit das Risiko für Stürze deutlich (Nevitt *et al.*, 1991, Homann *et al.*, 2013). Ziel dieser habilitationsrelevanten Arbeiten war es, die Sturzepidemiologie für vestibuläre und zerebelläre Erkrankungen näher zu erfassen und den Zusammenhang zwischen Störungen der dynamischen Stabilität und Sturzrisiko zu untersuchen.

Methoden:

In *Studie VI* wurde eine kontrollierte Querschnittsstudie an 100 Gesunden und 569 Patienten mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen durchgeführt, welche sich in der Münchner Schwindelambulanz des Deutschen Zentrums für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen behandeln ließen. Sturzereignisse, sturz-assoziierte Verletzungen und Sturzbedenken wurden mit einer Batterie von Fragebögen retrospektiv erfasst.

Studie VII untersuchte in 48 Patienten mit heterogenen zerebellären Erkrankungen mittels GAITRite® Sensormatte die Fluktuationsparameter sowie mittels standardisierter Befragung die Sturzfrequenz der Patienten. Das Gehen wurde erneut bei langsamem, selbstgewähltem und schnellem Tempo aufgezeichnet und mittels area-under-the-curve Ansatzes normalisiert und integriert. In einem logistischen Regressionsmodell wurden intrinsische, gangspezifische Risikofaktoren für Stürze identifiziert.

Studie VIII verwendete ein analoges Design wie *Studie VII* an 34 Patienten mit sporadischer Kleinhirnataxie und 24 Patienten mit hereditärer Kleinhirnataxie. Neben Fluktuationsparametern und Sturzassessment wurde der klinische Schweregrad der Ataxie mittels des SARA ermittelt und in ein logistisches Regressionsmodell eingegeben.

Studie IX verwendete ein analoges Design zu *Studie VII* an 55 Patienten mit bilateraler Vestibulopathie.

Ergebnisse:

Die Querschnittserhebung *Studie VI* ergab dass Patienten mit persistierenden zentralen Störungen, insbesondere Patienten mit Kleinhirnataxie und Patienten mit Parkinsonsyndromen die höchsten jährlichen Sturzzraten aufwiesen. Der Anteil von Patienten, die im vorausgegangenen Jahr mindestens einem Sturz berichteten, war in beiden Erkrankungsgruppen bei >60%. Die odds ratios für Stürze waren >15. Ähnliche hohe Anteile waren auch in einer Patientengruppe mit zentralen Hirnstammsyndromen zu finden. Patienten mit peripher-sensorischen Störungen waren insgesamt weniger von Stürzen betroffen als Patienten mit zentralen Störungen. Der Anteil der stürzenden Patienten mit Polyneuropathie oder Vestibulopathie lag bei 42%, respektive 37%, und lag damit noch signifikant höher als bei gesunden Probanden (21%) bzw. Patienten mit episodischen Schwindelerkrankungen oder funktionellen Schwindelerkrankungen (21%) (Abbildung 4) (Schlick *et al.*, 2016).

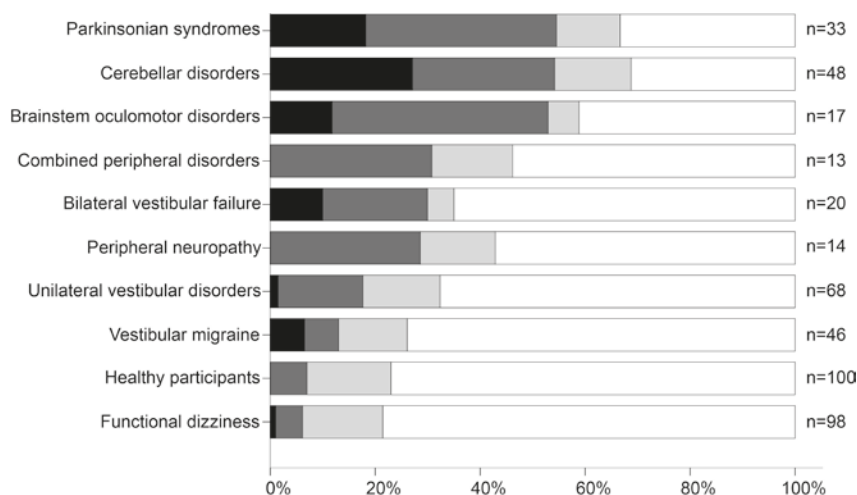


Abbildung 4: Sturzfrequenz einer Querschnittserhebung an 569 Patienten mit verschiedenen Gleichgewichts- und Gangstörungen und 100 gesunden Probanden. Die Abbildung zeigt den Anteil von Patienten ohne Stürze (weiß), Patienten mit einem Sturz (hellgrau), Patienten mit gelegentlichen Stürzen (2-5 Stürze, mittelgrau) und Patienten mit häufigen Stürzen (>5 Stürze, schwarz). Die Sturzerfassung erfolgte retrospektiv über 12 Monate. Aus (Schlick *et al.*, 2016).

Aus Abbildung 4 ist nicht nur der Anteil der Patienten mit Stürzen zu entnehmen. Es zeigt sich auch, dass vor allem Patienten mit zentralen Störungen eine erhöhte Sturzanzahl haben als Patienten mit peripher-sensorischen Störungen.

Die epidemiologischen Daten der *Studie VI* erbrachten ebenfalls, dass der Anteil an schwerwiegenden Stürzen, gemessen in der Hopkins Grading Scale (Davalos-Bichara *et al.*, 2013), für Patienten mit zentralen Störungen deutlich erhöht war. Für Patienten mit zerebellären Erkrankungen oder Parkinsonsyndromen waren die odds ratios für Stürze mit Verletzungen, die zu einer medizinischen Behandlung führten, mit 13 und 15 deutlich erhöht.

Studie VII zeigte in 48 Patienten mit unterschiedlichen Kleinhirnerkrankungen, dass die Streuungsmaße der Schrittfluktuationen gemessen als CV-Werte für stride time und stride length und als area-under-the curve (AUC) Werte der CV für stride time und stride length signifikant unterschiedlich waren zwischen nach Sturzfrequenz kategorisierten Patientengruppen (Schniepp *et al.*, 2014). Es wurden 2 Modelle mit der Unterscheidung in (1) Patienten mit Stürzen und ohne Stürze in der Vorgeschichte und (2) Patienten ohne Stürze, mit einem Sturz und mit mehreren Stürzen in der Vorgeschichte gerechnet. Für beide Modelle ließ sich die Unterschiedlichkeit der CV-Werte sowohl für die diskreten Messungen als auch für die AUC CV-Werte darstellen. Die CV stride time war nur beim langsamen Gehen signifikant unterschiedlich, die AUC CV während langsamem und selbstgewähltem Gehen (Abbildung 5).

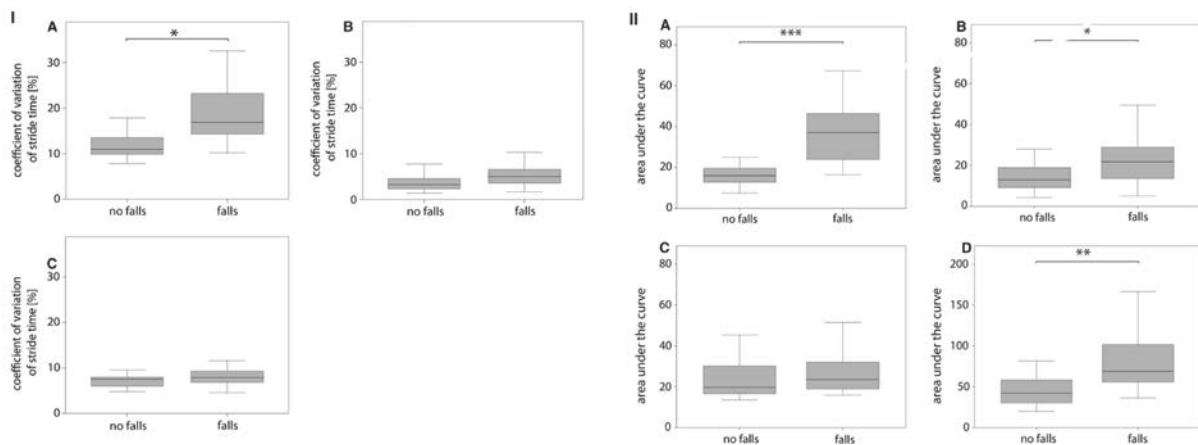


Abbildung 5: Boxplot Darstellung der Fluktuationsparameter CV für stride time in I als diskretes, absolutes Maß und in II als AUC CV, also als geschwindigkeits-integrierendes Maß. Die Abbildung beschreibt Modell I aus (Schniepp *et al.*, 2014). Die Darstellung und Analyse im ANOVA Modell erfolgte für verschiedene Geschwindigkeitssektoren: A – langsames Gehen, B – selbstgewähltes Gehen, C – schnelles Gehen, D (nur für AUC CV) – über alle Geschwindigkeitssektoren.

Im logistischen Regressionsmodell zeigte sich für beide Rechenmodelle, dass die CV Werte und AUC CV-Werte für stride time und stride length signifikant die Zuordnung zu einer Sturzkategorie voraussagen konnten und eine korrekte Klassifikation in 71% bzw. 83% der Fälle zuließen.

Der analoge methodische Ansatz in *Studie VIII* mit nun Einbeziehung des klinischen Schweregrads der zerebellären Ataxie in 58 Patienten erbrachte weiterführende Ergebnisse. Es zeigte sich, dass die

Sturzraten für Patienten mit hereditären und sporadischen Kleinhirnerkrankungen gleichverteilt waren. Circa 70% der Patienten waren zumindest einmal im vorausgegangenen Jahr gestürzt. Der Punktwert des SARA korrelierte signifikant mit der Höhe des Fluktuationsparameters CV für stride time. Der Korrelationskoeffizient und R^2 als Zeichen der Modellgüte war für die Fluktuationen während des schnellen Gehens am größten (Abbildung 6) (Schniepp *et al.*, 2016).

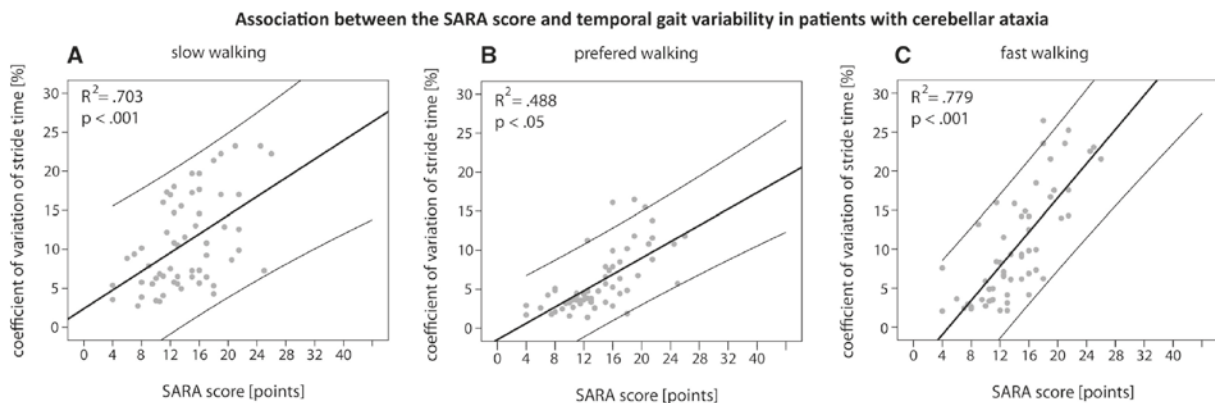


Abbildung 6: Spearman-rho Korrelationen der Ataxieintensität gemessen als Punktwert des SARA und Höhe des coefficient of variation of stride time als Marker der Schrittfuktuationen. A – langsames Gehen, B – selbstgewähltes Gehen, C – schnelles Gehen. Aus (Schniepp *et al.*, 2016).

Der SARA Punktwert war im logistischen Regressionsmodell für Patienten mit vs. ohne Stürze kein signifikanter Faktor. Es zeigte sich, dass erhöhte Werte für den CV stride time und erniedrigte Werte für den CV base of support während des langsamen Gehens die einzigen signifikanten Faktoren mit moderater Effektstärke waren. Erneut waren die AUC CV-Werte als Integralparameter den diskreten CV-Werten überlegen. Die Modellgüte war mit einer korrekten Klassifikation von 84% zufriedenstellend.

Von den 55 Patienten mit bilateraler Vestibulopathie (BVP), welche in *Studie IX* untersucht wurden, berichteten 21 Patienten von einem oder mehreren Stürzen in den vorausgegangenen 6 Monaten. Damit war der Anteil der stürzenden Patienten vergleichbar zu den epidemiologischen Daten aus *Studie VI*. Der Status „kein Sturz vs. Sturz in der Vorgeschichte“ war unabhängig von den vestibulären Funktionen, von übergeordneten Gangskalen (z.B. den Functional Gait Assessment) und von der Dauer der Symptome. Von den insgesamt 32 berichteten Stürzen traten 88% beim Gehen in Dunkelheit und auf unebenen Grund auf. Auch in dieser Studie fanden sich signifikante Veränderungen der Schrittfuktuationsmarker zwischen den Gruppen „Stürzende“ vs. „Nicht-Stürzende“. Die CV für stride time und stride length und deren AUC-Werte waren in der Gruppe „Stürzende“ signifikant erhöht für die langsame Geschwindigkeit und für die selbstgewählte Geschwindigkeit. Das binäre logistische Regressionsmodell zeigte signifikante Faktoreffekte für die AUC CV stride time und das Vorhandensein einer zusätzlichen Polyneuropathie. In letzterem fand sich auch die höchste Effektstärke mit einer odds ratio von 3.6 (v.s. 1.3 für AUC CV stride time). Das Regressionsmodell zeigte eine korrekte Klassifikation von 87% (Schniepp *et al.*, 2016).

Diskussion:

In der Querschnittstudie werden wesentliche epidemiologische Erkenntnisse für das Sturzrisiko, die Sturzsichere und die sturzassoziierten Verletzungen erarbeitet. Schlick's Arbeit zeigt, dass der Anteil der Patienten mit Stürzen in der Vorgeschichte von Patienten mit vestibulären bzw. zerebellären Erkrankungen im Vergleich zu Gesunden signifikant vergrößert ist. Entsprechend früherer epidemiologischer Studien zur Sturzprävalenz lässt sich festhalten, dass ca. 60-70% der Patienten mit zerebellärer Ataxie und ca. 30-40% der Patienten mit bilateraler Vestibulopathie schon mindestens einmal im vorausgegangenen Jahr gestürzt sind (Brandt and Dieterich, 1993, Fonteyn *et al.*, 2010, Fonteyn *et al.*, 2013). Persistierende, einseitige vestibuläre Defizite scheinen in Schlick's Studie nicht so gravierend auf das Sturzrisiko zu wirken wie beidseitige vestibuläre Störungen.

Klinisch noch relevanter ist der Schweregrad von Stürzen, welcher an den sturz-assoziierten Verletzungen gemessen wird. Hierfür zeigt sich ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von Stürzen mit Verletzungsfolge, die medizinisch behandelt werden müssen, für Patienten mit zerebellärer Ataxie (odds ratio >15). Da Patienten mit bilateraler Vestibulopathie trotz erhöhter Sturzprävalenz kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Stürze zeigen, ist anzunehmen, dass eine zerebelläre, dyskoordinative Funktionsstörung für die Verletzungsmuster eines Sturzes verantwortlich sind. Die Daten geben damit Hinweise auf einen erkrankungs-spezifischen Sturzmechanismus, bei dem sich Patienten mit peripheren Störungen deutlich besser vor Verletzungen während eines Sturzes schützen können als Patienten mit einer zerebellären Ataxie.

Es existieren longitudinale Kohortenstudien von Patienten mit hereditärer und sporadischer Kleinhirnataxie zur Untersuchung möglicher Sturzrisikofaktoren. In den Publikationen werden v.a. das Vorhandensein einer hereditären Ataxieform, eine lange Symptombdauer und das Vorhandensein zusätzlicher Pyramidenbahnzeichen als Risikofaktoren für ein erhöhtes Sturzrisiko beschrieben (van de Warrenburg *et al.*, 2005, Fonteyn *et al.*, 2010). Aussagen über den Zusammenhang zwischen Qualität oder Ausmaß der Gangstörung und Sturzrisiko lassen sich diesen Arbeiten nicht entnehmen. Selbst die Ausprägung der Ataxie, gemessen an klinischen Skalen wie der SARA oder ICARS, waren nicht in allen Studien für hohes Sturzrisiko prädiktiv (Fonteyn *et al.*, 2013). Mit dieser Fragestellung wurden deshalb die beiden *Studien VII und VIII* aufgelegt, die den Zusammenhang zwischen Veränderungen der Gangfluktuationen, Sturzrisiko und Ataxieintensität untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Höhe der Gangfluktuationen für Schrittlänge und Schrittzklusdauer mit dem Sturzrisiko korrelieren. Je höher die Fluktuationen im Gangmuster ausgeprägt sind, desto höher ist das Risiko für Stürze. Interessanterweise findet sich dieser Zusammenhang in den Regressionsmodellen beider Studien nur für die Bedingung des langsamen Gehens. Damit wird klar, dass trotz u-förmiger Erhöhung der Gangfluktuationen zerebellärer Patienten (d.h. der maximalen Ausprägung der Fluktuationen beim langsamen und beim schnellen Gehen), vor allem die Pathologie während des langsamen Gehens eine Rolle für die Beurteilung der dynamischen Stabilität besitzt. Den

Interpretationen aus A.3.2 folgend besteht damit ein Zusammenhang zwischen gestörter sensorischer Integration des Gehens, verminderter dynamischer Stabilität und Stürzen.

In den *Studien VII und VIII* zeigt die Intensität der Ataxie (gemessen als SARA Punktwert) keinen Zusammenhang mit der Sturzfrequenz der Patienten. Es zeigen sich Korrelationen zwischen der Intensität der Ataxie und der Höhe der Schrittfluktuationen. Signifikante Korrelationen finden sich für alle Geschwindigkeitsbereiche, allerdings ist der Zusammenhang für das schnelle Gehen am stärksten ausgeprägt. Den Ergebnissen lässt sich entnehmen, dass Schrittfluktuationen und damit dynamische Stabilität durch die Intensität der Ataxie beeinflusst wird. Im Kontext gestörter Extremitätenkoordination und zerebellärer Lokomotionsschrittmacherkontrolle sind nach dem Stand der vorliegenden Arbeiten stärkere Relationen zu Fluktuationen während des schnellen Gehens zu erwarten. Dieser Bereich der dynamischen Stabilität hat keine direkten Effekte auf eine erhöhte Sturzneigung zu erwarten. Bei Patienten mit zerebellärer Ataxie scheint daher eine sensorische Dysintegration aufgrund von (mitteliniennahen) Kleinhirnfunktionsstörungen für die Sturzprävalenz relevant zu sein.

Auch Patienten mit vestibulären Störungen, insbesondere mit chronischem, beidseitigem Vestibularisausfall, stürzen häufiger als Gesunde. Die Sturzprävalenz dieser Patienten ist nicht so hoch wie von Patienten mit zerebellären Störungen. Allerdings zeigen die *Studien VI und IX*, dass das Risiko für Stürze bei gleichzeitig bestehender Polyneuropathie deutlich zunimmt. Patienten mit bilateraler Vestibulopathie leiden überproportional häufig an kombinierten Pathologien, u.a. auch an sensorischen Störungen aufgrund einer Polyneuropathie und an zerebellären Funktionsstörungen (Zingler *et al.*, 2007). Hinsichtlich einer effizienten Sturzpräventionsberatung ist es also wichtig, auch Komorbiditäten bei diesen Patienten ausführlich abzuklären und zu behandeln.

Darüber hinaus lässt sich auch für Patienten mit bilateraler Vestibulopathie ein Zusammenhang zwischen erhöhten Schrittfluktuationen und einer erhöhten Sturzprävalenz finden. Vergleichbar zu den Ergebnissen in Patienten mit zerebellären Erkrankungen besteht dieser Zusammenhang für das langsame Gehen.

Zusammenfassend können die habilitationsrelevanten Arbeiten erstmals einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der ataktischen Gangstörung, der Störung der dynamischen Stabilität und dem Auftreten von Stürzen darstellen. Die Erfassung erhöhter Schrittfluktuationen liefert quantifizierbare Parameter zur Abschätzung dynamischer Stabilität und des Sturzrisikos. Sie lassen sich daher im klinischen Alltag und als Endpunkte klinischer Studien für Patienten mit vestibulo-zerebellären Störungen verwenden.

A.4 Implikationen für den klinischen Einsatz

Im Rahmen der klinischen Anwendung von Stabilitätsparametern sollten Patienten mit vestibulo-zerebellären Erkrankungen außerhalb ihres selbstgewählten Gehmodus untersucht werden. Damit lassen sich pathologische Veränderungen einfach erkennen und quantifizieren.

Im Folgenden werden drei Ansätze einer möglichen klinischen Implementierung von Schrittlfluktuationen beschrieben und diskutiert.

A.4.1 Ein topodiagnostisches Konzept der vestibulo-zerebellären Lokomotionskontrolle

Hintergrund:

Das Kleinhirn funktioniert als wichtiges sensorisches Integrationszentrum und als Koordinationsstelle menschlicher Motorik und Haltungsregulation (Miles and Evarts, 1979). Dafür sind afferente sensorische Eingänge notwendig, insbesondere für propriozeptive Informationen über Gelenkstellung und Kraftwirkung an Extremitäten und Rumpf, sowie vestibuläre Informationen bezüglich Schwerkraftausrichtung und Beschleunigung des Kopfes. Für die Interaktion zwischen vestibulärem System und Kleinhirn sind bislang überwiegend Konzepte im Bereich der Okulomotorik erarbeitet worden, z.B. für die Blickstabilisierung (Zee *et al.*, 1980), Blickfolge (Baloh *et al.*, 1986) und dem Auftreten pathologischer Nystagmusformen (Glasauer *et al.*, 2005, Marti *et al.*, 2008). Ziel der habilitationsrelevanten Arbeiten war es demnach, ein topodiagnostisches Konzept dynamischer Stabilitätskontrolle der zerebellären Lokomotionszentren mit speziellem Fokus der Interaktion zum vestibulären System zu erarbeiten.

Methoden:

Für diesen Bereich wurden erneut die *Studien I-IX* verwendet, die in A.3 erklärt sind.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse sind überwiegend aus Abschnitt A.3 zu entnehmen. Die Resultate der Studie III werden nochmals näher beschrieben, da diese für die Interpretation an dieser Stelle von besonderer Relevanz sind. In dieser Studie wurden 50 Gesunde und 50 Patienten mit Downbeatnystagmus Syndrom (DBN) untersucht. Neun Patienten hatten neben dem typischen okulomotorischen Befund auch Zeichen der Extremitätenataxie (DBN+CA), 10 Patienten hatten eine Polyneuropathie (DBN+PNP) und 5 Patienten hatten eine bilaterale Vestibulopathie (DBN+BVP). Im ANOVA Modell der Gangparameter zeigte sich u.a. eine Erhöhung der CV für stride time und für stride length, für die gesamte DBN Kohorte während des langsamen und während des selbstgewählten Gehens. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass während des schnellen Gehens der CV für stride time in der DBN-CA als einzige Gruppe signifikant erhöht war (Abbildung 7).

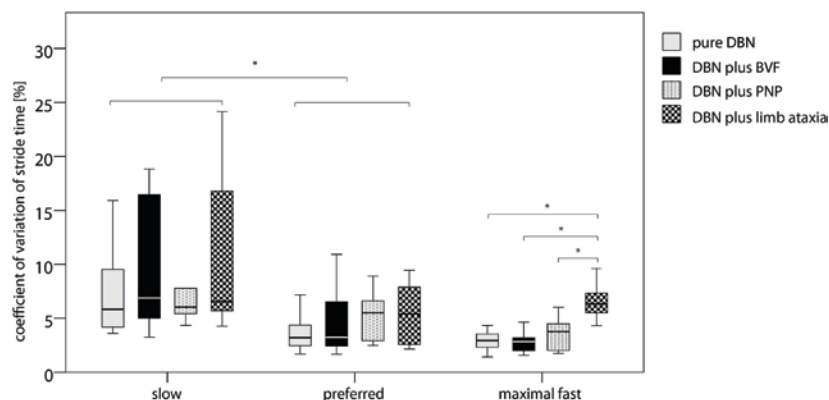


Abbildung 7: Geschwindigkeitsabhängige Ausprägung des CV für stride time in den DBN Subgruppen. Boxplots mit Median, untere und obere Quartile und Minimum und Maximum für Patienten mit DBN ohne Begleiterkrankung (hellgrau), Patienten mit DBN und bilaterale Vestibulopathie (schwarz), Patienten mit DBN und Polyneuropathie (hellgrau und Punkte) und Patienten mit DBN und Extremitätenataxie (hellgrau mit Quadraten). Aus (Schniepp *et al.*, 2014). Abkürzungen: DBN – Downbeat Nystagmus Syndrom

Diskussion:

König *et al.* stellt in einer Metaanalyse zur Ausprägung von Fluktuationsparametern fest, dass das Vorkommen von erhöhten Fluktuationsmarkern als ubiquitäres Merkmal fast aller neurologischen und geriatrischen Gangstörungen zu finden ist (König *et al.*, 2016). Damit ist eine vordergründige Differentialdiagnose anhand von Fluktuationsparametern bislang nicht möglich. Klinisch relevant ist jedoch der Befund, dass die Fluktuationsanalysen von Patienten mit funktionellen, phobischen Gleichgewichtsstörungen regelrecht sind, auch wenn subjektiv eine erhöhte Sturzangst besteht. Dieses Ergebnis zeigte eine Studie an Patienten mit phobischem Schwindelschwindel (Schniepp *et al.*, 2014), der die häufigste Unterform des funktionellen Schwindels darstellt. In diesem Kontext macht eine Fluktuationsanalyse Sinn, um funktionelle Ursachen von organischen Gleichgewichtsstörungen zu unterscheiden. Zudem sind ähnliche Ansätze bereits für posturografische Messmethoden etabliert und können in der Arzt-Patienten-Interaktion als positives, bestätigendes Testresultat ein psychoedukatives Therapiegespräch verbessern (Krafczyk *et al.*, 1999). Weiterführende Details werden in Abschnitt A.4.2 diskutiert.

Die Studien I, II, IV und V zeigen, dass es anhand von Stabilitätsmerkmalen und Fluktuationsanalysen nicht möglich ist, Patientengruppen mit sensorischen Störungen zu differenzieren. Die in Abschnitt A.3 dargestellten Charakteristika der Stabilitätsmerkmale und dessen Geschwindigkeitsabhängigkeit sind unspezifisch.

Die Funktionssysteme des Kleinhirns zur Stabilitätskontrolle lassen sich deutlich differenzierter mittels Fluktuationsparameter und v.a. mittels einer geschwindigkeitsabhängigen Analyse untersuchen. Während das selbstgewählte Gehen der Patienten mit zerebellärer Ataxie zumeist durch ein individuelles Optimum, d.h. ein relatives Minimum an Schrittluktuationen charakterisiert ist und damit wenig Informationen zur Differenzierung erlaubt, finden sich hohe Abweichungen beim langsamen und beim schnellen Gehen. Durch die Analyse von Schrittluktuationen in diesen

Geschwindigkeitsbereichen lassen sich Rückschlüsse auf die Art und Verteilung der zerebellären Funktionsstörung ziehen.

Basierend auf den afferenten und efferenten Schleifen ist eine Aufteilung des Kleinhirns in drei unterschiedliche funktionelle Zonen vorgeschlagen worden (Jansen and Brodal, 1940) (siehe Abbildung 8). Ergebnisse aus mehreren tierexperimentellen Studien zeigen, dass alle drei Zonen funktionell differenziert an der Kleinhirnlokomotionskontrolle teilnehmen (Morton and Bastian, 2004). Die medialen Anteile des Kleinhirns mit Vermis, Flocculus und Nodulus sind primär afferente Projektionsareale vestibulärer, propriozeptiver und visueller Informationen. Efferente Projektionen über die Kerngebiete des Kleinhirns verlaufen zu Thalamus, frontaler Hirnrinde, sensorischen Kortexarealen und über descendierende Bahnen an die α - und γ -Motoneuronen des Rückenmarks. Funktionell sind diese Strukturen der aufrechten Haltungsregulation, der Regulation des Extensor- und Flexor-Tonus und der rhythmischen Modulation der Extensor-/Flexor-Aktivität zugeordnet (Sprague and Chambers, 1953, Chambers and Sprague, 1955). Die habilitationsrelevanten Daten unterstützen dieses Konzept, v.a. durch die Analogie der geschwindigkeitsabhängigen Fluktuationen von Patienten mit sensorischen Störungen und Patienten mit DBN. Beide Gruppen zeigen vornehmlich gestörte Fluktuationen während des langsamen Gehens. Patienten mit DBN sind durch Funktionsstörungen im Nodulus und Flocculus gekennzeichnet, so dass diese Regionen an der Stabilisierung des langsamen Gehens, mutmaßlich durch vestibuläre Integration, beteiligt sind. Weitere Unterstützung dieser Hypothese findet sich in der Darstellung einer mittelliniennahen, zerebellären vestibulären Integration gravizeptiver Informationen für die Augenbewegungskontrolle (Marti *et al.*, 2002, Kalla *et al.*, 2006).

In den intermediären Kleinhirnhemisphären befinden sich funktionell nach Morton und nach Ilg *et al.* wichtige Koordinationszentren für die Qualität der Bein- und Armbewegungen während des Gehens (Ilg *et al.*, 2007, Ilg *et al.*, 2008). Sowohl Ilg *et al.* als auch die aktuellen Arbeiten aus unserer Arbeitsgruppe zeigen den Zusammenhang zwischen klinischen Ataxieskalen (ICARS oder SARA) und erhöhten Fluktuationsparametern (Ilg *et al.*, 2007). Unsere Arbeiten zeigen ergänzend, dass dieser Zusammenhang während des schnellen Gehens am größten ist. Zudem ist in der Subgruppenanalyse der Studie III an DBN Patienten auch ersichtlich, dass eine gestörte Extremitätenataxie (und damit das klinische Korrelat einer Hemisphärendysfunktion) zu erhöhten Fluktuationen während des schnellen Gehens führt. In Zusammenschau der Studien bestätigt sich die funktionelle Zuordnung einer überwiegend gliedkinematischen Koordinationsleistung zu den intermediären Kleinhirnhemisphären. Es ergibt sich zusätzlich, dass während des schnellen Gehens eine gestörte Koordination der Beine über mehrere Gelenke (Ilg *et al.*, 2007) sowie eine unpräzise zerebelläre Rhythmuskontrolle (Jahn *et al.*, 2008) zu erhöhten Fluktuationsparametern und damit zur gestörten dynamischen Stabilität beiträgt. Laterale Zonen der Kleinhirnhemisphären scheinen vorwiegend an der Steuerung von zielgerichteter Schrittbewegung und visuell-gesteuerter Schrittbewegung beteiligt zu sein (Marple-Horvat *et al.*, 1998, Marple-Horvat and Armstrong, 1999).

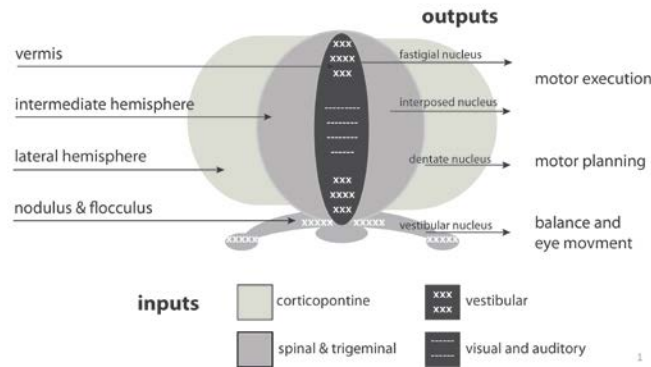


Abbildung 8: Schematische Darstellung der afferenten und efferenten Systeme des Kleinhirns in funktioneller Gliederung der medialen Anteile (Vermis, Nodulus, Flocculus), der intermediären und lateralen Kleinhirnhemisphären.

A.4.2 Anwendung von Mustererkennungsverfahren zur Unterscheidung vestibulo-zerebellärer Gangstörungen

Hintergrund:

Die konventionelle Ganganalyse ist aufgrund eines erleichterten Zugangs zu erschwinglicher Messtechnologie aus der Nische eines reinen Forschungsverfahrens herausgetreten. Allerdings bestehen für die Analyseprozeduren der hochkomplexen Datenstruktur bislang nur wenig Konsens und Standards. Vor allem im geriatrischen Bereich wird Ganganalyse zur Erfassung des Gangmusters und teils auch zur Quantifizierung einzelner Gangparameter verwendet, um Funktionalität, körperlichen Status, soziale Teilhabe und Lebensqualität abzuschätzen (Fritz and Lusardi, 2009). Für die habilitationsrelevanten Arbeiten stellte sich die Frage, ob die in A.3 und in A.4.1 beschriebenen Charakteristika der Fluktuationsparameter geeignet sind, differentialdiagnostische Einschätzungen bezüglich einer Gangunsicherheit oder Gangataxie bei Patienten mit vestibulären oder zerebellären Störungen vorzunehmen.

Methoden:

In *Studie X* wurden jeweils 30 Patienten mit klinisch bestätigten Diagnosen einer (1) zerebellären Ataxie, (2) bilateralen Vestibulopathie, (3) progressiven supranukleären Ophthalmoplegie, (4) phobischen, posturalen Schwindels und (5) Gesunde mittels GAITRite® Sensormatte ganganalytisch untersucht. Das Untersuchungsprotokoll entsprach dem Munich Sensorimotor Cognition Paradigm (Schniepp *et al.*, 2016) und beinhaltet die Bedingungen Gehen mit langsamer, selbstgewählter und schneller Geschwindigkeit, Gehen mit Kopfreklination, Gehen mit geschlossenen Augen, Gehen und Rechnen, Gehen und Wortbenennung sowie Gehen und Tragen. Vier verschiedene computerbasierte Mustererkennungsverfahren [artificial neural networks (ANN), support vector machines (SVM), k-nearest neighbour classifier (KNN) und naive-bayes classifier (NB)] wurden an jeweils zufällig zugeordneten 15 Trainings- und 15 Validierungsfällen pro Gruppe untersucht.

Vorstellung des entwickelten Analysekonzepts und Darstellungskonzepts der Z-Wert-Matrix als Adaptation einer wissenschaftlichen Entwicklung für Posturografie von Krafczyk et al (Krafczyk *et al.*, 2006).

Ergebnisse:

Die *Studie X* fand die höchste Sensitivität für die ANN und SVM mit >90%. KNN und NB waren in der Sensitivität deutlich schlechter mit 73-76%. Die Spezifität aller Systeme war insgesamt deutlich höher bei >93% (Abbildung 9).

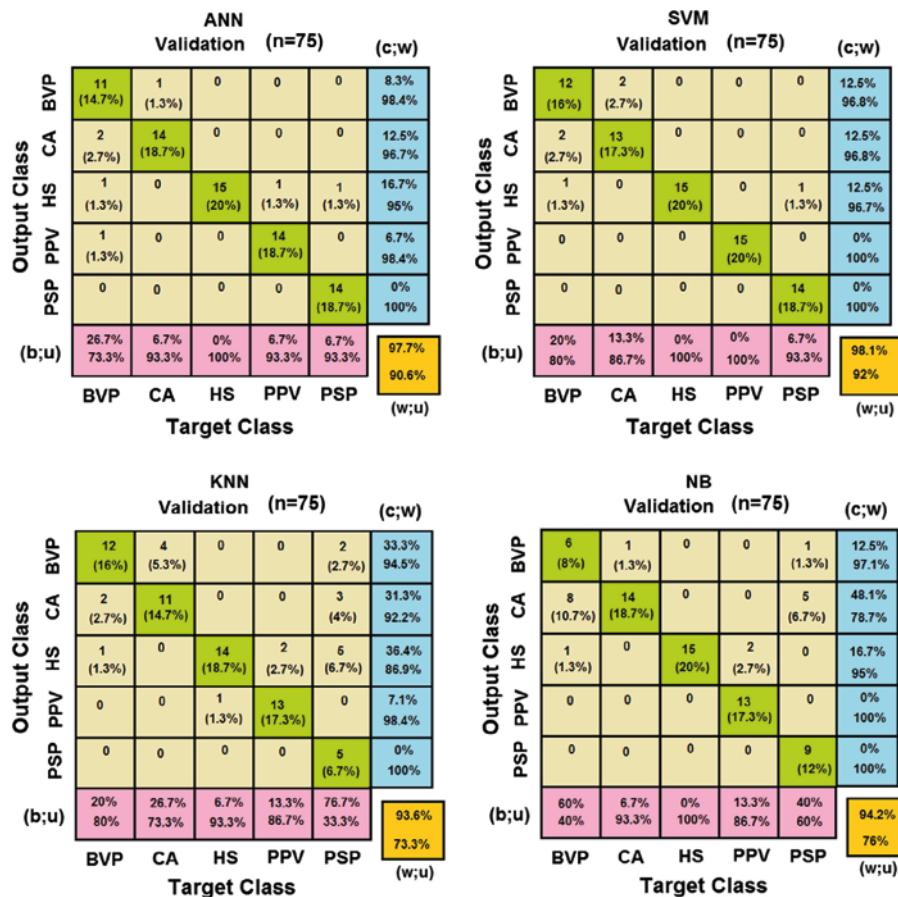


Abbildung 9: Darstellung der richtig und falsch klassifizierten Validierungsfälle aus *Studie X* für die 4 verschiedenen Mustererkennungsverfahren artificial neural networks (ANN), support vector machines (SVM), k-nearest neighbours classifier (KNN) und naive-bayes classifier (NB).

Abkürzungen: b – falsch-positiv, c – falsch negativ, u – Sensitivität, w - Spezifität

Für ANN und SVM waren die fehlklassifizierten Fälle zumeist aus der Gruppe der Patienten mit bilateraler Vestibulopathie, die in Gruppen (1), (4) und (5) klassifiziert wurden. Die falsch positiven Klassifikationen der Gruppen (1), (2) und (5) lag bei 12.5%. Die hoch-diskriminanten Untersuchungsbedingungen waren langsames und schnelles Gehen und Gehen mit geschlossenen Augen. Fluktuationsparameter spielten in diesen Bedingungen eine übergeordnete Rolle (Pradhan *et al.*, 2015).

Diskussion:

Bislang ist der Einsatz apparativer Ganganalyse vorwiegend Forschungsvorhaben vorbehalten. Die klinische Anwendbarkeit wird durch die Erzeugung hochkomplexer Datenstrukturen erschwert, die im klinischen Setting nicht mehr überblickt werden können. Die Hinzunahme unterschiedlicher Untersuchungsbedingungen, z.B. das Gehen mit kognitiver Doppeltaufgabe (Nascimbeni *et al.*, 2015), Geschwindigkeitsmodifikationen (Bridenbaugh and Kressig, 2011, Schniepp *et al.*, 2016) oder das Gehen unter sensorischen Perturbationen (Findlay *et al.*, 2009, Yelnik *et al.*, 2015), erhöht durch Messwiederholungen nochmals die Komplexität der Daten. Maschinelle Musterkennungsprozeduren, welche ein adaptives Filtern der Daten und eine Datenreduktion (Klinkenberg, 1998) erlauben, sind daher bereits in Anwendung für die Datenverarbeitung von Bewegungsanalysen. In der Literatur werden Mustererkennungsverfahren vorwiegend zur Detektion einzelner Schritte bzw. Schritphasen (Wu *et al.*, 2007, Wang *et al.*, 2012) verwendet. Es zeigt sich das Potential von maschinellen Mustererkennungsverfahren zur Unterscheidung verschiedener Gangmuster auch für klinische Fragestellungen (Barton and Lees, 1997).

Der Stellenwert maschineller Mustererkennungsverfahren zur Differentialdiagnose ist bereits für posturografische Daten von Krafczyk *et al.* untersucht worden (Krafczyk *et al.*, 2006) und besitzt in der Klinik für Neurologie der LMU bereits Anwendung in der Versorgung von Patienten mit Schwindel- und Gleichgewichtsstörungen. Die Arbeit von Pradhan *et al.* zeigt nun, dass es unter den verschiedenen Systemen Qualitätsunterschiede gibt. Für ANN und SVM konnte eine hohe Sensitivität und Spezifität von > 90% dargestellt werden. Voraussetzung hierfür ist allerdings die Durchführung eines aufwendigen Untersuchungsprotokolls unter Einbeziehung von Modulationen des Gangtempos, Doppeltaufgaben und sensorisch-erschweren Bedingungen. Den Ergebnissen aus A.3 und A.4.1 folgend lässt sich auch aus den Mustererkennungssystemen ablesen, dass v.a. langsames und schnelles Gehen und das Gehen mit geschlossenen Augen zur Unterscheidung vestibulo-zerebellärer Gangstörungen von Bedeutung sind. Den Rohdaten der Studie ist zu entnehmen, dass die Kombination aus Spurbreite und Schrittfluktuationen, sowie deren Modulierung in den erschweren Untersuchungsbedingungen eine hohe diskriminatorische Bedeutung im Modell zukommt. Weitere Entwicklungsaufgaben in diesem Bereich umfassen die Kombination von Stand- und Gangdaten zur Mustererkennung, um die differentialdiagnostische Schärfe nochmals zu erhöhen.

Abbildung 10 zeigt die Darstellung unterschiedlicher Gangparameter während acht verschiedener Untersuchungsbedingungen anhand einer Z-Wert Matrix. Der Z-Wert wird dabei gegen eine Normalpersonengruppe der gleichen Altersdekade gerechnet und farblich kodiert aufgetragen. Diese Übersichtsdarstellung erlaubt es, auffällige Gangparameter rasch zu identifizieren, die Abweichung des Gangparameters vom Mittelwert der Normalgruppe abzulesen und die Veränderung des Gangparameters während unterschiedlicher Untersuchungsbedingungen festzulegen.

PS	3.6	3.4	-5.6	55.8	72.7	9.9	9.1	3.9	5.1	11.4	10.0	-3.4	-2.4	2.4	1.6	105.4	5.1	56.0	-20.3	-5.0	-16.1	69.7	-32.2
SS	-23.1	-28.8	-8.2	58.2	58.8	-20.3	-18.9	-3.2	-4.4	56.5	64.0	-22.4	-20.5	13.5	12.0	-21.8	-18.3	294.7	266.8	154.7	204.3	127.1	122.5
MS	47.2	-24.4	-20.5	72.9	72.8	-5.5	-5.1	24.0	22.2	-12.3	11.4	-4.3	-5.9	3.3	4.1	19.4	44.2	50.0	34.7	50.0	49.8	21.3	-74.9
HR	5.6	3.7	-5.8	46.2	58.7	10.5	10.9	4.4	5.1	5.0	-0.0	-4.4	-5.6	3.0	-0.4	53.5	17.7	-31.5	-36.9	-42.2	-46.8	60.9	2.3
EC	3.5	-13.4	-16.4	66.5	69.5	4.3	3.6	11.4	8.4	-0.7	5.9	-14.1	-8.9	9.7	5.7	-14.2	-19.3	7.4	-27.3	-2.0	-38.9	73.0	76.3
DTC	0.5	-20.4	-16.3	66.7	76.5	-4.6	-4.0	16.6	17.8	41.1	40.2	-5.8	-13.2	4.0	9.0	29.2	27.6	63.3	68.6	62.9	14.1	66.7	-22.9
DTS	4.5	-19.1	-17.8	80.5	68.9	-1.0	-1.9	20.4	19.2	42.4	40.2	-9.5	-8.1	6.7	5.6	19.3	130.9	35.0	13.5	90.6	-6.4	99.7	101.5
DTM	5.2	-10.3	-15.5	68.3	69.8	6.5	6.9	17.1	16.6	22.4	12.1	-5.9	-4.9	4.1	3.4	2.2	28.3	64.5	53.6	117.4	24.7	129.6	5.7
	FAP	Velocity (cm/s)	Cad (steps/min)	BoS _L (cm)	BoS _R (cm)	SLen _L (cm)	SLen _R (cm)	STime _L (s)	STime _R (s)	DSupp _L (%)	DSupp _R (%)	Swing _L (%)	Swing _R (%)	Stance _L (%)	Stance _R (%)	BoS CV _L (%)	BoS CV _R (%)	SLen CV _L (%)	SLen CV _R (%)	STime CV _L (%)	STime CV _R (%)	Gait _{ASYM} (%)	Phase SYNC (%)

Abbildung 10: Z-Wert Matrix der Ganguntersuchung einer 56-jährigen Patienten mit spinozerebellärer Ataxie Typ 3. Farblich kodiert ist die Anzahl der Abweichung in Standardabweichungen des Mittelwertes der Normalpersonen. Helle Einfärbung: <2SD; dunkle Einfärbung >2SD.

Abkürzungen: PS – selbstgewähltes Gehen, SS – langsames Gehen, MS – maximal schnelles Gehen, HR – Gehen unter Reklination des Kopfes, EC – Gehen mit geschlossenen Augen, DTC – Gehen und Rechnen, DTS – Gehen und Aufzählen, DTM – Gehen und Tragen, FAP – Functional Ambulation Profile, CAD – Kadenz, BOS – Spurbreite, SLen – Schrittzkluslänge, STime – Schrittzklusdauer, DSupp – Doppelstandphasen, CV – coefficient of variation, Gait Asym – Gangasymmetrie (spatial), Phase Sync – Phasensynchronizität (rechts-links)

Hinsichtlich der Differentialdiagnose zwischen sensorischer und zerebellärer Ataxie liefert diese Darstellung eine Unterschiedlichkeit gerade für die Fluktuationsparameter in der Bedingung „schnelles Gehen“. Während die Schrittlfluktuationen während schnellem Gehen bei Patienten mit sensorischen Störung zumeist normal sind, ergeben sich Abweichungen bei Patienten mit zerebellärer Ataxie (Abbildung 10, Linie MS, Spalte: SLenCV, STimeCV) (Schniepp *et al.*, 2016).

Die Z-Wert Matrix ist daher ein darstellender Ansatz der klinischen Mustererkennung, da insbesondere die Ausprägung der Gangstörung während erschwerten Untersuchungsbedingungen schnell überblickt werden kann. Erhöhte Schrittlfluktuationen werden als Korrelat einer gestörten sensorischen Integration und/oder als Folge einer gestörten zerebellären Koordinationsleistung eingeordnet und spiegeln damit eine zugrundeliegende Pathologie wieder. Gerade der Zusammenhang zwischen Ataxieschweregrad und Höhe der Fluktuationen unterstützt diese Annahme (Ilg *et al.*, 2007). Weitere Veränderungen, die sich im Gangmuster vestibulärer oder zerebellärer Patienten erkennen lassen, wie eine Spurverbreiterung, die Abnahme von Schrittlänge und Schwungphasen sowie die Reduktion des Geh tempos, werden als eher unspezifische, kompensatorische Strategiewechsel gesehen, ähnlich wie wir es im Rahmen von Sturz-angst assoziierten Gangveränderungen kennen (Schniepp *et al.*, 2014). Sie sind für die Differentialdiagnose daher eher nachrangig zu interpretieren.

A.4.3 Ansätze zur Verbesserung dynamischer Stabilität mittels Pharmakotherapie in Patienten mit zerebellärer Ataxie

Hintergrund:

Bislang existieren keine effektiven pharmakotherapeutischen Ansätze zur Behandlung der zerebellären Ataxie. Ausnahmen sind vielleicht die Behandlung seltener Ataxieformen wie die Vitamin E- oder Coenzym Q-Mangel assoziierte Ataxie, die Refsum Erkrankung, die Xanthomatosis cerebrotendinosus und in Teilen die Ataxie Niemann-Pick Typ C (van de Warrenburg *et al.*, 2014). Deshalb beschränkt sich die symptomatische Therapie der Gangstörungen von Patienten mit zerebellären Erkrankungen derzeit auf physikalisch-medizinische Maßnahmen und zeigt dort moderates Potential (Ilg *et al.*, 2009, Ilg *et al.*, 2014).

Für die Behandlung von zerebellären Okulomotorikstörungen z.B. beim Downbeatnystagmus (Sprenger *et al.*, 2005, Kalla *et al.*, 2011) und der episodischen Ataxie Typ 2 (Strupp *et al.*, 2004, Strupp *et al.*, 2011) gibt es Evidenz für die Wirksamkeit von 4-Aminopyridin. Seit den 1950iger Jahren ist bekannt, dass Aminopyridine die spannungsabhängigen Kalium Kanäle $KV_{1.5}$ hemmen und damit durch eine verlängerte Repolarisationsdauer das Aktionspotential verstärken (Sherratt *et al.*, 1980). Dieser Wirkmechanismus begründet den Einsatz zur Verbesserung motorischer Funktionen beim Lambert-Eaton Myasthenie Syndrom (Sedehizadeh *et al.*, 2012) und zur Behandlung des Fatigue Syndroms bei MS (Arnold *et al.*, 2015). Aufmerksamkeit erlangte das Medikament im Zusammenhang von Gangstörungen v.a. durch die Entwicklung und Zulassung von retardiertem Aminopyridin als symptomatische Therapie der Gangstörung bei Multipler Sklerose (Goodman *et al.*, 2009, Goodman *et al.*, 2010, Goodman *et al.*, 2015).

In Tiermodellen konnte ausgearbeitet werden, dass die Erregbarkeit und die spontane Ruheaktivität (Etzion and Grossman, 2001) von Purkinjezellen sowie deren zeitliche Präzision durch Aminopyridine angehoben wird (Alvina and Khodakhah, 2010). Eine dadurch vermittelte Verbesserung zerebellärer Lokomotionsfunktionen macht daher 4-Aminopyridin zur Kandidatensubstanz der Behandlung von zerebellären Gangstörungen.

Eine weitere Kandidatensubstanz ist die Aminosäure Acetyl-DL-Leucin, die seit Mitte der 60er Jahre des letzten Jahrtausends als Substanz zur Behandlung von akutem Schwindel eingesetzt wird. Der mutmaßliche Wirkmechanismus besteht in einer Verbesserung der zentral-vestibulären Kompensation (Ferber-Viart *et al.*, 2009), welche v.a. im Rahmen einer einseitigen Vestibularisschädigung untersucht wurde. Im Kontext zerebellärer Erkrankungen gibt es aktuell keine klare Vorstellung des Wirkmechanismus. Eine FDG-PET Studie, welche derzeit nicht veröffentlicht ist, unterstützt die Annahme einer Funktionsverbesserung vestibulo-zerebellärer Areale durch die Substanz in Patienten mit zerebellärer Ataxie (Becker-Bense and M., 2015). Acetyl-DL-Leucin zeigt in unkontrollierten Fallserien eine Verbesserung des SARA, des Sprechens im PATA Test und des Gehens im 8m Gehtest bei Patienten mit sporadischen und mit hereditären Ataxieformen (Strupp *et al.*, 2013) und bei

Patienten mit Niemann-Pick Krankheit Typ C (Bremova *et al.*, 2015). Diese positiven Daten sind in einer Fallserie einer anderen Arbeitsgruppe nicht reproduziert worden (Pelz *et al.*, 2015).

In Anbetracht des möglichen Potentials zur Verbesserung von zerbellären Lokomotionsfunktionen wurden beide Substanzen bezüglich einer Wirkung auf Schrittfrequenzen und dynamische Stabilität getestet.

Methoden:

Studie XI ist eine Fallserie an 2 Patienten mit CACNA 1A Mutation und progredienter Kleinhirnataxie, welche aufgrund des Mutationsnachweises mit 4-Aminopyridin behandelt wurden. Die Ganganalyse wurde mittels GAITRite® Sensormatte während langsamem, selbstgewähltem und schnellem Gehen durchgeführt. Die subjektiven Sturzbedenken wurden mittels Falls-Efficacy-Scale (FES-I) und dem Ambulatory Balance Confidence (ABC) Score erfasst.

Studie XII ist eine Fallserie an 31 Patienten heterogener Formen einer Kleinhirnataxie (hereditäre und sporadische Formen, Multisystematrophie, DBN mit Ataxie), welche mit 4-Aminopyridin behandelt wurden. Die Ganganalyse wurde mittels GAITRite® Sensormatte während langsamem, selbstgewähltem und schnellem Gehen durchgeführt. Die subjektiven Sturzbedenken wurden mittels Falls-Efficacy-Scale (FES-I) und dem Ambulatory Balance Confidence (ABC) Score erfasst.

Studie XIII ist eine Fallserie an 18 Patienten heterogener Formen einer Kleinhirnataxie (hereditäre und sporadische Formen, Multisystematrophie), welche mit Acetyl-DL-Leucin behandelt wurden. Acetyl-DL-Leucin wurde standardisiert ohne Titration für 4 Wochen eingenommen. Die Ganganalyse wurde mittels GAITRite® Sensormatte während langsamem, selbstgewähltem und schnellem Gehen durchgeführt. Die subjektiven Sturzbedenken wurden mittels Falls-Efficacy-Scale (FES-I) und dem Ambulatory Balance Confidence (ABC) Score erfasst.

Ergebnisse:

Beide Patienten der *Studie XI* zeigten unter Therapie mit 3x5mg Aminopyridin eine Reduktion des CV für stride time während des schnellen Gehens (Abbildung 11, linke Spalte) und eine Beschleunigung des selbstgewählten Geh tempos. FES-I und ABC verbesserten sich ebenfalls unter Einnahme von 4-Aminopyridin. Der SARA Wert war unverändert (Schniepp *et al.*, 2011). Während einer Ausdosierungsphase kam es bei einem Patienten der Fallserie zu einer erneuten Verschlechterung des CV für stride time.

Auch in *Studie XII* zeigte sich unter der Therapie mit 4-Aminopyridin eine signifikante Reduktion des CV für stride time, betont während des schnellen Gehens. Dieser Effekt war abhängig von der Ausprägung des CV vor Therapie, so dass Patienten mit hohen Fluktuationen größere Reduktionen zeigten (Abbildung 11, rechte Spalte) (Schniepp *et al.*, 2012). Insgesamt kam es bei 28 von 31 Patienten zur Verbesserungen der CV-Werte während des schnellen Gehens. Dieser Effekt war unmittelbar, d.h. 2 Stunden nach Einnahme der ersten 5mg 4-Aminopyridin darstellbar.

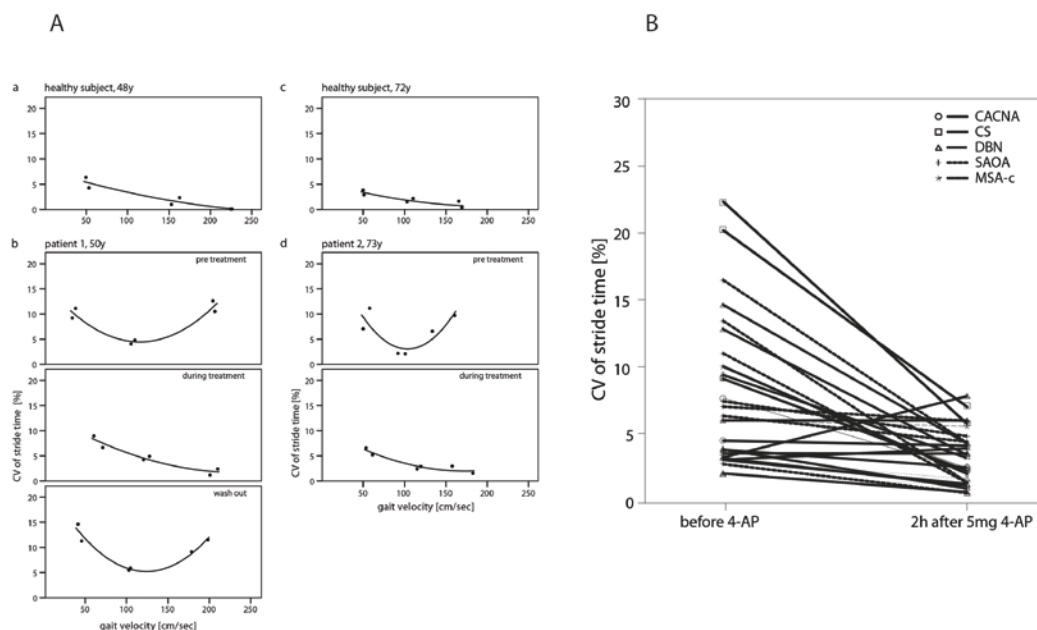


Abbildung 11: Effekt von 4-Aminopyridin auf den CV für stride time in der Fallserie von 2 Patienten mit CACNA 1A Mutation (linke Spalte, A) und 31 Patienten mit verschiedenen Kleinhirnerkrankungen (rechte Spalte, B).

Die 18 Patienten aus *Studie XIII* mit mittlerer Ataxieschwere (SARA im Median 12) zeigten eine Reduktion des CV für stride time unter Therapie mit 5g Acetyl-DL-Leucin nach 1-2 Wochen und nach >4 Wochen, wobei nur die Reduktion nach >4 Wochen in einem rmANOVA Modell signifikant war. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich bei 15 von 18 Patienten eine Reduktion des CV, nur für die Bedingung des langsamen Gehens. FES-I und ABC waren in 12 Patienten verbessert. All diese Patienten hatten auch eine signifikante Reduktion der Schrittfrequenzen. Der SARA Punktwert war im Median von 13 auf 11 unter Acetyl-DL-Leucin gesunken (Schniepp *et al.*, 2016).

Diskussion:

Durch eine Beobachtung an zwei Patienten mit CACNA 1A Mutation und progredienter Kleinhirnataxie ergeben sich erste Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit von 4-Aminopyridin auf die Schrittfrequenzen. Die *Studie XII* als retrospektive Fallsammlung greift diese Beobachtung wieder auf und zeigt, dass es in der Mehrzahl der Patienten mit zerebellärer Ataxie zu einer Verbesserung der dynamischen Stabilität unter 4-Aminopyridin kommt. Die Reduktion des CV ist vordergründig auf das schnelle Gehen begrenzt bzw. dort betont und zeigt auch einen Effekt auf die subjektiven Sturzbedenken der Patienten. Der von Alvina *et al.* beschriebene Wirkmechanismus einer verbesserten zeitlichen Präzision der Schrittmacheraktivität von Purkinjezellen (Walter *et al.*, 2006) durch 4-Aminopyridin sowie die Betonung des Effekts auf schnelle Gangmodi spricht für eine Wirksamkeit auf die koordinativen bzw. Schrittmacherfunktionen der Lokomotionsregion im Kleinhirn, also den intermediären Anteilen der Kleinhirnhemisphären. Inwieweit 4-Aminopyridin auf das Sturzrisiko und sturz-assoziierte Verletzungen wirkt, ist nicht bekannt. Als Schwäche der Fallsammlung muss festgestellt werden, dass die inkludierten Patienten sehr heterogene

Erkrankungsformen hatten, so dass eine Zuordnung einer möglichen Verbesserung unter 4-Aminopyridin zu spezifischen Kleinhirnfunktionen sicherlich eingeschränkt ist.

Weder klinische Skalen noch andere demografische Charakteristika sind für das Ansprechen auf 4-Aminopyridin prädiktiv. Es zeigt sich aber, dass ein hohes Ausmaß an Fluktuationen vor Therapie mit einer größeren Verbesserung korreliert, so dass Schrittfluktuationsparameter in Zukunft als Selektionsparameter für mögliche Therapien eingesetzt werden können.

Eine offene Studie der Gruppe um Klockgether über den Effekt von retardiertem Aminopyridin (Fampridine) auf Symptome einer Ataxie bei SCA 1, 3, 6 zeigt keine signifikanten Verbesserungen im SARA Punktwert, im 8m Gehtest und im PATA-Sprechtest über einen Beobachtungszeitraum von 2 Wochen (Giordano *et al.*, 2013). In den von uns publizierten Fallsammlungen zeigen sich demgegenüber Effekte auf das selbstgewählte Gehtempo und die Schrittfrequenz, welche sich theoretisch auch in einem 8m Gehtest, wie von Klockgether *et al.* durchgeführt, hätte ausdrücken müssen. Somit existiert eine diskrepante Datenlage bezüglich der Wirksamkeit von Aminopyridin. Die habilitationsrelevanten Arbeiten dienen a.e. als stimulierende Arbeiten für weitere kontrollierte Studien.

Erfreulicherweise werden derzeit zwei randomisierte, placebo-kontrollierte Studien (Fampyra® bei cerebellärer Gangstörung (FACEG) und Studienr. NCT01811706) durchgeführt, die den Effekt des retardierten Aminopyridins Fampridine® auf die Gangstörung bei Kleinhirnataxie untersuchen. Die FACEG Studie läuft als Nachfolgestudie in München. Hier ist die Rekrutierung abgeschlossen. Eine Auswertung der Daten ist für das erste Quartal 2018 geplant.

Die *Studie XIII* konnte ebenfalls in einer offenen Beobachtungsstudie eine Reduktion von Schrittfluktuationen unter Therapie mit Acetyl-DL-Leucin darstellen. Interessanterweise fand dieser Effekt während des langsamen Gehens statt, was nach den in A.3 und A.4 erarbeiteten Konzepten einen von Aminopyridin differenten Wirkmechanismus impliziert. Den Konzepten folgend ist eine Verbesserung dynamischer Stabilität beim langsamen Gehen im Kontext einer verbesserten sensorischen Integration zu verstehen. Trotz des letztlich nicht vollständig geklärten Wirkmechanismus von Acetyl-DL-Leucin wird aufgrund bislang nicht veröffentlichter Daten und tierexperimenteller Daten eine Verbesserung vestibulärer Funktionen durch die Substanz angenommen (Vibert and Vidal, 2001, Becker-Bense and M., 2015). Eine Verbesserung der vestibulo-zerebellären Funktionen ist damit durchaus möglich.

Für Acetyl-DL-Leucin liegen unkontrollierte Fallserien mit Verbesserung des SARA, des Sprechens im PATA Test und des Gehens im 8m Gehtest bei Patienten mit sporadischen und mit hereditären Ataxieformen (Strupp *et al.*, 2013) und bei Patienten mit Niemann-Pick Krankheit Typ C (Bremova *et al.*, 2015) vor. Es existiert aber auch eine ebenfalls unkontrollierte Fallserie einer anderen Arbeitsgruppe mit negativen Daten (Pelz *et al.*, 2015), so dass die habilitationsrelevante Arbeit erste Hinweise auf eine Wirksamkeit auf die dynamische Stabilität zulässt. Auf Grundlage der o.g. Beobachtungsstudien wurde eine kontrollierte Multizenter Studie im Cross-over Design in

Deutschland und Österreich begonnen (Acetyl-DL-Leucin for cerebellar ataxia trial, ALCAT). Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Ergebnisse der Auswertungen liegen aber noch nicht vor.

A.4.3 Sensorische Stimulation zur Verbesserung dynamischer Stabilität von Patienten mit bilateraler Vestibulopathie

Hintergrund:

Die bislang einzig etablierte Therapieform für Patienten mit bilateraler Vestibulopathie besteht in der Durchführung von Gang- und Gleichgewichtstraining mit Beübung von Haltungsaufgaben und Kopf-Auge-Koordination (Krebs et al., 1993, Porciuncula et al., 2012), wobei deren Effektivität moderat erscheint (Hall et al., 2016). In den letzten Jahrzehnten wurde zudem die Entwicklung einer vestibulären Prothese als labyrinth-substituierendes Gerät vorangetrieben (Guyot et al., 2016). Das zugrundeliegende Prinzip ist eine elektrische Stimulation des N. vestibularis. Die Art, Ausrichtung und Dauer des Stimulus wird durch eine artifizielle Sensoreinheit geliefert, welche meistens durch am Körper oder Kopf befestigte Inertialsensoren gesteuert werden (Lewis et al., 2011). Die hochkomplexe Physiologie des vestibulären Systems ist bislang in den Systemen nicht vollständig funktionell abzubilden gewesen, so dass die artifizielle „vestibuläre“ Information nicht suffizient die tatsächliche Vestibularisfunktion ersetzen kann.

Ziel der habilitationsrelevanten Arbeiten ist die Untersuchung einer neuartigen, differenten Methodik der vestibulären Prothese, bei der die Labyrinthfunktion nicht mehr vollständig ersetzt wird. Es wurde der Effekt dieser Methodik auf die dynamische Stabilität während des Gehens untersucht.

Methoden:

In *Studie XIV* wurde an 17 gesunden Probanden eine Ganganalyse mittels Zebris®/hpCosmos® Laufbandsystem durchgeführt. Die Probanden gingen bei langsamer, selbstgewählter und schneller Geschwindigkeit jeweils mit offenen und mit geschlossenen Augen. Über eine Oberflächenelektrode am Mastoid beidseits erfolgte eine Rausch-Stimulation der Vestibularorgane bzw. eine Sham-Stimulation, deren Intensität bei 80% der kutanen Wahrnehmungsschwelle lag.

Studie XV untersuchte 13 Patienten mit bilateraler Vestibulopathie mittels Zebris®/hpCosmos® Laufbandsystem. Die Patienten gingen bei langsamer, selbstgewählter und schneller Geschwindigkeit mit geöffneten Augen. Über eine Oberflächenelektrode am Mastoid beidseits erfolgte eine Rausch-Stimulation der Vestibularorgane bzw. eine Sham-Stimulation, deren Intensität bei 80% der kutanen Wahrnehmungsschwelle lag.

Ergebnisse:

Die gesunden Probanden der *Studie XIV* zeigten beim Gehen mit geschlossenen Augen eine signifikant verkürzte Schrittzklusdauer und Schrittlänge sowie erhöhte CV-Werte für stride time, stride length und base of support über alle Geschwindigkeitsbereiche. Die Rauschstimulation führte in

den Bedingungen mit geschlossenen Augen zu einem Rückgang aller CV-Werte, v.a. während des langsamen Gehens (Wuehr *et al.*, 2016). Zudem zeigte sich eine Abnahme des Phase Coordination Index und der Gangasymmetrie. Konventionelle spatiale und temporale Gangparameter wurden durch die Rauschstimulation nicht beeinflusst. Die Sham-Stimulationsbedingung als Kontrollbedingung hatte keinen Einfluss auf CV-Werte oder andere Gangparameter.

Ähnliche Effekte zeigten sich auch in *Studie XV* an Patienten mit bilateraler Vestibulopathie. Hier waren die CV-Werte schon bei geöffneten Augen während des langsamen Gehens deutlich erhöht. Die vestibuläre Rauschstimulation führte zu einer signifikanten Abnahme der CV-Werte, erneut v.a. während des langsamen Gehens. Zudem war der Phase Coordination Index unter vestibulärer Rauschstimulation vermindert (Wuehr *et al.*, 2016). Analog zu den Ergebnissen an Gesunden in *Studie XIV* fanden sich keine Effekte der Stimulation auf die konventionellen spatialen und temporalen Gangparameter.

Diskussion:

Die bislang gebräuchlichsten Formen um verminderte vestibuläre Afferenzen zu substituieren bestehen (1) in dem Ansatz einer Umkodierung auf andere Sinnessysteme. Dabei werden Bewegungen des Körpers mittels Inertialsensoren erfasst und ein Ton oder ein elektrotaktiler Signal erzeugt, welches von den Patienten als Feedbacksystem verwendet wird (Robinson *et al.*, 2009) (Abbildung 12; A). Diese Methode erfordert zumeist ein spezielles Trainingsprogramm, mit dem die Patienten die Feedbackvarianten der umkodierten Informationen für Haltungsaufgaben erlernen müssen. (2) Ein weiterer Ansatz besteht in der Substitution der Labyrinthfunktion durch ein Inertialsensorsystem, welches direkt am Kopf platziert ist. Über einen elektrischen Stimulator, welcher operativ mit dem N. vestibularis verbunden wird, werden die Informationen kodiert und der N. vestibularis elektrisch stimuliert (Abbildung 12, B). Diese Entwicklung einer vestibulären Prothese verwendet also artifizielle vestibuläre Informationen (Lewis *et al.*, 2011) um fehlende vestibuläre Signale zu ersetzen. Die habilitationsrelevanten Arbeiten untersuchen einen neuartigen, und von beiden Methoden differierenden Ansatz der Substitution vestibulärer Afferenzen. Hierbei werden durch eine vestibuläre Rauschstimulation residuelle, unter der Wahrnehmungsschwelle bestehende, vestibuläre Signale verstärkt. Das Prinzip der Verstärkung ist die Addition von einem weißen Rauschsignal mit den unter-schweligen, natürlichen vestibulären Signalen, so dass einige Signalanteile die vestibuläre Schwelle erreichen und es damit zu einer Signalinduktion kommt (McDonnell and Ward, 2011) (Abbildung 12, C). Die Rationale hierfür ist ein Vorgang der als stochastische Resonanz bekannt ist (Collins *et al.*, 1995) und in vielen sensorischen Subsystemen bereits Anwendung findet (Moss *et al.*, 2004). Als Vorteil der vestibulären Rauschstimulation im Vergleich zur artifiziellen vestibulären Prothesen wird angesehen, dass die natürliche Konfiguration des vestibulären Signals im Prinzip nicht verändert wird.

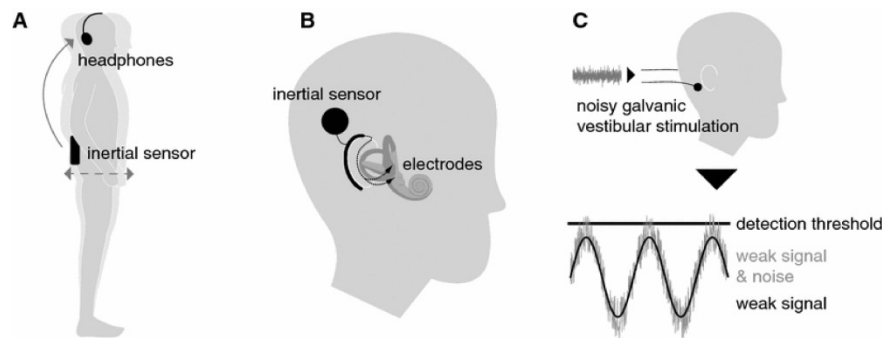


Abbildung 12: Schema unterschiedlicher Verfahren der vestibulären Substitution bei beidseitiger Vestibulopathie. A – Substitution mittels Umkodierung auf anderes Sinnessystem. B – vestibuläre Prothese, C – vestibuläre Rauschstimulation. Im unteren Abschnitt von C ist das Prinzip der Stochastischen Resonanz skizziert. Durch Überlagerung mit dem Rauschsignal erreicht das eigentlich unterschwellige sinusoidale Signal in Spitzen die Wahrnehmungsschwelle. Aus (Wuehr *et al.*, 2017)

Die habilitationsrelevanten Arbeiten zeigen, dass die vestibuläre Rauschstimulation Schrittfluktuationsmarker und bipedale Koordinationsparameter während erschwelter Lokomotion von Gesunden (mit geschlossenen Augen) sowie im Gangmuster von Patienten mit bilateraler Vestibulopathie verbessert. Durch die Kontrollbedingung der Sham-Stimulation und der Intensitätsauswahl der Stimulation unterhalb der kutanen Wahrnehmungsschwelle sind die Effekte im Prinzip placebokontrolliert. Ähnlich positive Effekte sind durch die Untersuchungen von Iwasaki *et al.* über die Wirkung der Rauschstimulation auf das Schwanken während des Stehens gezeigt worden. In dieser Studie konnten die Sway-Werte während des Stehens mit geschlossenen Augen von Patienten mit bilateraler Vestibulopathie durch eine vestibuläre Rauschstimulation verbessert werden (Iwasaki *et al.*, 2014).

Das neuartige Prinzip der Rauschstimulation ist im Gegensatz zu den beiden anderen vestibulären Substitutionsverfahren an eine residuelle peripher-vestibuläre Funktion als Grundvoraussetzung gebunden. Das Prinzip der stochastischen Resonanz kann nur wirken, wenn noch unterschwellige Signale im System vorhanden sind (Collins *et al.*, 1995).

Vorteile der Rauschstimulation sind sicherlich die fehlende Invasivität der Methode im Vergleich zur vestibulären Prothese sowie die im Vergleich zu beiden anderen Methoden erhaltene natürliche Konfiguration vestibulärer Afferenzen. Während bei der sensorischen Umkodierung und der vestibulären Prothese artifizielle „vestibuläre Signale“ durch Inertialsensoren generiert werden, bleiben bei der Rauschstimulation Konfiguration und Frequenz der Signale letztlich unverändert.

Interessanterweise wird durch die beiden Rauschstimulationsexperimente indirekt auch die geschwindigkeitsabhängige sensorische Kontrolle der Gangstabilität, die in den vorausgegangenen habilitationsrelevanten Arbeiten diskutiert wurde, gestützt. In beiden Experimenten zeigte sich durch Stimulation des vestibulären eine Verbesserung der Gangstabilität in langsamen (und weniger stark) auch selbstgewählten Gehmodi.

A.5 Ausblick

Nicht nur anatomisch, sondern auch funktionell bildet das vestibuläre System und das Kleinhirn eine wesentliche Einheit zur Kontrolle der menschlichen Haltungsregulation. Dabei spielen die Erhaltung der dynamischen Stabilität und Balance während des Gehens die wichtigste Rolle. Ein besseres Verständnis der vestibulo-zerebellären Haltungsregulation der Menschen ermöglicht eine klarere Vorstellung über den Phänotyp der Gangstörung, eine Quantifizierung der dynamischen Instabilität mit Risikoabschätzung von Stürzen sowie eine gezielte Behandlungsperspektive in der weiteren wissenschaftlichen und klinischen Bearbeitung dieses Themengebiets.

Die Habilitationsschrift beschreibt insgesamt die Perspektiven und Limitationen des Einsatzes einer apparativen Bewegungsanalyse während des Gehens, insbesondere wenn verschiedene Geschwindigkeitsbereiche untersucht werden.

Fluktuationsparameter als Marker der dynamischen Stabilität

Die Daten zur Erfassung von dynamischer Stabilität implizieren die Notwendigkeit der Quantifizierung von Fluktuationsparametern sowohl mit Erfassung der Streubreite als auch der dynamisch-zeitlichen Ordnung der Schrittserien. Konventionelle Mittelwertberechnungen von Gangparametern liefern in der Regel keine wesentlichen Hinweise auf die Stabilitätsmerkmale des Gehens, sondern beschreiben eher kompensatorische Stabilisierungsstrategien von Patienten, die wenig spezifisch sind.

Mit den habilitationsrelevanten Arbeiten wird gezeigt, dass die Marker der dynamischen Stabilität auch tatsächlich mit Sturzrisiko und Schweregrad der Stürze zusammenhängen.

Gerade im Hinblick des demografischen Wandels und einer zunehmenden geriatrischen Medizin sind eine Inklusion von Stabilitätsmarkern und Sturzpräventionszielen in Behandlungskonzepte und deren wissenschaftliche Aufarbeitung notwendig. Die Neurologische Klinik der LMU und das Deutsche Zentrum für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen führen derzeit ein Forschungsvorhaben durch, in welchem Gang- und Standanalyse, häusliche Mobilitätsmessung mittels Langzeitaufzeichnungen und eine prospektive Erfassung von Sturzereignissen in Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen systematisch untersucht werden. Ziel ist es, klinische und neurophysiologische Algorithmen zur Sturzrisikoabschätzung zu generieren und im Verlauf eine klinische Implementierung von Fluktuationsparametern zur neurophysiologisch gestützten Erfassung des Sturzrisikos zu etablieren. Bislang basiert das klassische Sturzassessment auf der Erfassung klinischer Skalenwerte und der Abfrage sozio-demografischer und klinischer Risikofaktoren (Überblick in (Skelton and Todd, 2007)).

Erste Implementierungen von Fluktuationsparametern als Endpunkte in klinischen Studien finden sich bereits in den doppelblinden, randomisierten Behandlungsstudien zur zerebellären Ataxie mit Fampridine (FACEG) und der modifizierten Aminosäure Acetyl-DL-Leucin (ALCAT).

Geschwindigkeitsabhängige Integration vestibulärer Informationen und deren zerebelläre Verarbeitung

Die Konzepte einer geschwindigkeitsabhängigen sensorischen Kontrolle der Lokomotion bestehen schon seit einigen Jahrzehnten (Brandt et al., 1999). Die aktuellen Studien belegen analoge Konzepte auch für die sensorische Kontrolle der dynamischen Stabilität des Gehens und erweitern damit unser Verständnis der sensorischen Rückkopplung zur Lokomotionskontrolle. Erste Ansätze sind für zentrale Mechanismen der vestibulären Stabilitätskontrolle durch die vorliegenden Arbeiten etabliert worden, insbesondere die Rolle von Vermis, Nodus und Flocculus des Kleinhirns zur vestibulären Integration während Lokomotion.

In Kooperation mit der Klinik für Physikalische Medizin werden derzeit Lokomotionstrainingsprogramme zur Behandlung von Patienten mit vestibulo-zerebellären Störungen aufgesetzt, die auf einer Modulation von Gehtempo und Stabilisierungsstrategien basieren. Die Effektivität des neuartigen Ansatzes wird in Therapiestudien evaluiert.

Die weitere wissenschaftliche Aufarbeitung der zentralen vestibulären Integrationsvorgänge in das humane Lokomotionsnetzwerk ist ein Schwerpunkt unserer weiterführenden Forschung. Besonders die Aufdeckung der anatomischen Strukturen und funktionellen Verbindungen zwischen vestibulärem System, Kleinhirn und anderer (supra-)spinaler Lokomotionsregionen ist für das Verständnis der dynamischen Stabilität essentiell. Einer der Hauptschritte hierfür ist die Einführung von kombinierten fMRT/PET Untersuchungen mit Bewegungsanalysen an unserer Klinik. Dafür wird ab 11/2017 ein vom BMBF für 2 Jahre gefördertes Forschungsprogramm durchgeführt. Das Arbeitsprogramm umfasst Bildgebungsexperimente zur Darstellung struktureller, funktioneller und metabolischer Veränderungen im supraspinalen Lokomotionsnetzwerk während spezifischer Haltungsaufgaben und die gleichzeitige quantitative Analyse von Stabilität und Qualität der Haltungsaufgaben mittels apparativer Bewegungsanalyse. Hauptschwerpunkt ist die Untersuchung und Identifikation zentraler, sensorischer Verarbeitungsprogramme in Kleinhirn, Frontalhirn und Thalamus/Mittelhirn.

Perspektiven für die Behandlung von Gangstörungen bei zerebellären und vestibulären Erkrankungen

Für die weitere wissenschaftliche Bearbeitung neuartiger Behandlungskonzepte liefern die habilitationsrelevanten Arbeiten grundlegende Konzeptideen über die vestibulo-zerebellären Kontrollmechanismen menschlicher Haltungsregulation. Darüber hinaus lassen sich anhand der gut charakterisierten Stabilitätsparameter nun auch neuartige Endpunkte definieren und für zukünftige Studien verwenden.

Die in Abschnitt A.4.2 erwähnten Kandidatensubstanzen Fampridine® (FACEG) und Acetyl-DL-Leucin (ALCAT) werden derzeit in kontrollierten Studien geprüft. In beiden Studien ist die Rekrutierung abgeschlossen. Auswertungen werden im 3. Quartal 2017 für beide Studien begonnen.

Der in Abschnitt A.4.3 beschriebene, neuartige Ansatz der vestibulären Rauschstimulation besitzt für die klinische Anwendung folgende Implikationen: (1) eine nicht-invasive, auch zeitlich zu begrenzende vestibuläre Stimulation verbessert die dynamische Stabilität während des Gehens und

Stehens. (2) Bislang ist nichts bekannt über die Effekte der Stimulation auf direkte vestibulospinale Reflexe und vestibulo-okuläre Funktionen. Diese sollten in weiteren Studien evaluiert werden. (3) Der Transfer dieser Methodik hin zu einer dauerhaft tragbaren Technologie ist vielversprechend, aber noch nicht entwickelt. Eine patiententragbare Technologie ist notwendig um den Einfluss prolongierter Stimulation in Patienten mit vestibulären Störungen evaluieren zu können.

Daher wird die Weiterentwicklung der Methodik der vestibulären Rauschstimulation derzeit in zwei Projekten des Deutschen Zentrums für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen betrieben. Koordiniert von Dr. Max Wühr wird ein Forschungsvorhaben die technologische Weiterentwicklung bis zur Erstellung eines Prototyps über die nächsten 2 Jahre anstreben. Der Einsatz der vestibulären Rauschstimulation zur Verbesserung zentraler, vestibulärer Feedbackschleifen, z.B. bei Störungen des Vestibulozerebellums, wird als Forschungsprojekt des Autors über 2 Jahre vom BMBF gefördert.

A.6 Zusammenfassung

Störungen des Gehens gehören zu den wesentlichen Symptomen von Patienten mit vestibulären oder zerebellären Erkrankungen. Die Folgen der Gangstörung oder Gangataxie sind eine reduzierte Teilhabe am sozialen Leben, reduzierte Lebensqualität, vermehrte Morbidität und das Auftreten von Stürzen.

Die Gangataxie bei Patienten mit vestibulären oder zerebellären Störungen ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung der Spurbreite und der Doppelstandphasen sowie eine Reduktion von Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge und Schwungphasen. Klassischerweise ist das Gehen unregelmäßig mit erhöhten Fluktuationen.

Schrittfuktuationen sind nicht nur phänomenologisch interessant. Sie besitzen auch eine hohe Wertigkeit in der Beurteilung der dynamischen Stabilität des Gehens. Über die Höhe der Streuungsmaße und die Ordnungscharakteristika von Fluktuationen im Zeitverlauf lässt sich die dynamische Stabilität quantifizieren. In Patienten mit vestibulären und zerebellären Störungen sind Fluktuationsparameter erhöht, hinweisend auf eine Instabilität der Gangmuster. Dies scheint ein typisches Charakteristikum der ataktischen Gangstörung zu sein. Hohe Instabilität besteht während des langsamen Gehens, da diese Lokomotionsaufgabe durch eine starke sensorische Rückkopplung gekennzeichnet ist. Mit Zunahme der Gehgeschwindigkeit wird das Gehen über spinale und zerebelläre Rhythmus- und Mustergeneratoren neuronal reguliert. Der Einfluss vestibulärer Rückkopplung nimmt ab. Allerdings nehmen die koordinativen Kontrollmechanismen und die Schrittmacheraktivität des Kleinhirns zu.

Damit ergibt sich für die zerebelläre Lokomotionskontrolle ein differenzielles Bild: Während sensorische Integrationsaufgaben beim langsamen Gehen durch mittelliniennahe Strukturen verarbeitet werden, ist beim schnellen Gehen Koordination und Schrittmacheraktivität der intermediären Hemisphären von Relevanz. Entsprechend lässt sich durch eine geschwindigkeitsabhängige Analyse von Fluktuationsparametern die Gangstabilisierung durch vestibuläre Rückkopplung sowie durch koordinative oder Schrittmacherfunktionen des Kleinhirns quantifizieren und differenzieren.

Der Zusammenhang zwischen Fluktuationsparametern und Sturzrisiko von Patienten mit vestibulären oder zerebellären Störungen ist auch für die klinische Anwendung vielversprechend. Dieser besteht für Fluktuationen während des langsamen Gehens und unterstreicht die Wichtigkeit einer intakten sensorischen Integration zur Sturzvermeidung.

Darüber hinaus lassen sich durch Fluktuationsanalysen Verbesserungen der Gangstabilität während therapeutischer Interventionen abbilden. Mögliche Kandidatensubstanzen zur Behandlung der zerebellären Ataxie kommen aus der Gruppe der K-Kanal-Blocker der Aminopyridine, die die zeitliche Präzision für Koordination und Schrittmacherfunktion im Kleinhirn zu verbessern scheinen. Zudem bestehen für die modifizierte Aminosäure Acetyl-DL-Leucin, welches v.a. in vestibuläre Integrationsprozesse eingreift, Hinweise auf eine mögliche Verbesserung von Ataxie und Ganginstabilität. Die Datenlage ist noch unkontrolliert und diskrepant. Prospektive, kontrollierte Studien sind aber aufgesetzt und werden 2018 ausgewertet sein.

Der neuartige Ansatz der vestibulären Rauschstimulation ist derzeit die einzige Methode, die vestibuläre Afferenzen verstärkt ohne diese durch artifizielle Signale zu ersetzen. Voraussetzung hierfür ist eine residuelle Labyrinthfunktion. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend. So verbessert die vestibuläre Rauschstimulation die dynamische Stabilität von Gesunden und Patienten mit bilateraler Vestibulopathie. Eine weitere wissenschaftliche Entwicklung und der Transfer zu einer tragbaren und damit klinisch anwendbaren Technologie sind bereits begonnen.

A.7 Literatur

- Alvina K, Khodakhah K. The therapeutic mode of action of 4-aminopyridine in cerebellar ataxia. *J Neurosci*. 2010;30(21):7258-68.
- Armstrong DM. The supraspinal control of mammalian locomotion. *J Physiol*. 1988;405:1-37.
- Arnold R, Huynh W, Kiernan MC, Krishnan AV. Ion Channel Modulation as a Therapeutic Approach in Multiple Sclerosis. *Curr Med Chem*. 2015;22(38):4366-78.
- Baloh RW, Yee RD, Honrubia V. Late cortical cerebellar atrophy. Clinical and oculographic features. *Brain*. 1986;109 (Pt 1):159-80.
- Barton J, Lees A. An application of neural networks for distinguishing gait patterns on the basis of hip-knee joint angle diagrams. *Gait Posture*. 1997;5(1):28-33.
- Bauby CE, Kuo AD. Active control of lateral balance in human walking. *J Biomech*. 2000;33(11):1433-40.
- Becker-Bense SFRXGFKBPSM, M. D. Effects of acetyl-DL-leucine on the cerebral activation pattern in cerebellar ataxia (FDG-PET study). *Eur J Neurol*. 2015;22:21-117.
- Benson A, Warren R, Wertheim A. Sensory functions and limitations of the vestibular system. Perception and control of self-motion. 1990:145-70.
- Bloem BR, Steijns JA, Smits-Engelsman BC. An update on falls. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:15-26.
- Brandt T, Dieterich M. Vestibular falls. *J Vestib Res*. 1993;3(1):3-14.
- Brandt T, Dieterich M. Perceived vertical and lateropulsion: clinical syndromes, localization, and prognosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2000;14(1):1-12.
- Brandt T, Strupp M, Benson J. You are better off running than walking with acute vestibulopathy. *Lancet*. 1999;354(9180):746.
- Bremova T, Malinova V, Amraoui Y, Mengel E, Reinke J, Kolnikova M, et al. Acetyl-dl-leucine in Niemann-Pick type C: A case series. *Neurology*. 2015;85(16):1368-75.
- Bridenbaugh SA, Kressig RW. Laboratory review: the role of gait analysis in seniors' mobility and fall prevention. *Gerontology*. 2011;57(3):256-64.
- Chambers WW, Sprague JM. Functional localization in the cerebellum. I. Organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal. *J Comp Neurol*. 1955;103(1):105-29.
- Collins J, Chow CC, Imhoff TT. Stochastic resonance without tuning. *Nature*. 1995;376(6537):236.
- Davalos-Bichara M, Lin FR, Carey JP, Walston JD, Fairman JE, Schubert MC, et al. Development and validation of a falls-grading scale. *J Geriatr Phys Ther*. 2013;36(2):63-7.

- Dieterich M, Brandt T. Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Ann Neurol*. 1993;33(3):292-9.
- Dieterich M, Brandt T. Vestibular system: anatomy and functional magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2001;11(2):263-73.
- Dietz V. Spinal cord pattern generators for locomotion. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(8):1379-89.
- Dietz V, Quintern J, Berger W. Corrective reactions to stumbling in man: functional significance of spinal and transcortical reflexes. *Neurosci Lett*. 1984;44(2):131-5.
- Etzion Y, Grossman Y. Highly 4-aminopyridine sensitive delayed rectifier current modulates the excitability of guinea pig cerebellar Purkinje cells. *Exp Brain Res*. 2001;139(4):419-25.
- Ferber-Viart C, Dubreuil C, Vidal PP. Effects of acetyl-DL-leucine in vestibular patients: a clinical study following neurotomy and labyrinthectomy. *Audiol Neurotol*. 2009;14(1):17-25.
- Findlay GF, Balain B, Trivedi JM, Jaffray DC. Does walking change the Romberg sign? *Eur Spine J*. 2009;18(10):1528-31.
- Fonteyn EM, Schmitz-Hubsch T, Verstappen CC, Baliko L, Bloem BR, Boesch S, et al. Falls in spinocerebellar ataxias: Results of the EuroSCA Fall Study. *Cerebellum*. 2010;9(2):232-9.
- Fonteyn EM, Schmitz-Hubsch T, Verstappen CC, Baliko L, Bloem BR, Boesch S, et al. Prospective analysis of falls in dominant ataxias. *Eur Neurol*. 2013;69(1):53-7.
- Fritz S, Lusardi M. White paper: "walking speed: the sixth vital sign". *J Geriatr Phys Ther*. 2009;32(2):46-9.
- Gauchard G, Chau N, Mur JM, Perrin P. Falls and working individuals: role of extrinsic and intrinsic factors. *Ergonomics*. 2001;44(14):1330-9.
- Gazzola JM, Gananca FF, Aratani MC, Perracini MR, Gananca MM. Circumstances and consequences of falls in elderly people with vestibular disorder. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(3):388-92.
- Giordano I, Bogdanow M, Jacobi H, Jahn K, Minnerop M, Schoels L, et al. Experience in a short-term trial with 4-aminopyridine in cerebellar ataxia. *J Neurol*. 2013;260(8):2175-6.
- Glasauer S, Hoshi M, Buttner U. Smooth pursuit in patients with downbeat nystagmus. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1039:532-5.
- Goodman AD, Bethoux F, Brown TR, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, et al. Long-term safety and efficacy of dalfampridine for walking impairment in patients with multiple sclerosis: Results of open-label extensions of two Phase 3 clinical trials. *Mult Scler*. 2015;21(10):1322-31.
- Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(4):494-502.

- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):732-8.
- Guyot JP, Perez Fornos A, Guinand N, van de Berg R, Stokroos R, Kingma H. Vestibular assistance systems: promises and challenges. *J Neurol*. 2016;263 Suppl 1:S30-5.
- Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, Cass SP, Clendaniel RA, Fife TD, et al. Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline: FROM THE AMERICAN PHYSICAL THERAPY ASSOCIATION NEUROLOGY SECTION. *J Neurol Phys Ther*. 2016;40(2):124-55.
- Hauer K, Lamb SE, Jorstad EC, Todd C, Becker C. Systematic review of definitions and methods of measuring falls in randomised controlled fall prevention trials. *Age Ageing*. 2006;35(1):5-10.
- Hausdorff JM. Gait variability: methods, modeling and meaning. *J Neuroeng Rehabil*. 2005;2:19.
- Hausdorff JM. Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking. *Hum Mov Sci*. 2007;26(4):555-89.
- Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos*. 2009;19(2):026113.
- Hausdorff JM, Peng CK, Ladin Z, Wei JY, Goldberger AL. Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait. *J Appl Physiol*. 1995;78(1):349-58.
- Holt KG, Hamill J, Andres RO. Predicting the minimal energy costs of human walking. *Med Sci Sports Exerc*. 1991;23(4):491-8.
- Homann B, Plaschg A, Grundner M, Haubenhofner A, Griedl T, Ivanic G, et al. The impact of neurological disorders on the risk for falls in the community dwelling elderly: a case-controlled study. *BMJ open*. 2013;3(11):e003367.
- Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, Celnik P, Claassen J, et al. Consensus paper: management of degenerative cerebellar disorders. *Cerebellum*. 2014;13(2):248-68.
- Ilg W, Giese MA, Gizewski ER, Schoch B, Timmann D. The influence of focal cerebellar lesions on the control and adaptation of gait. *Brain*. 2008;131(Pt 11):2913-27.
- Ilg W, Golla H, Thier P, Giese MA. Specific influences of cerebellar dysfunctions on gait. *Brain*. 2007;130(Pt 3):786-98.
- Ilg W, Synofzik M, Broetz D, Burkard S, Giese MA, Schols L. Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology*. 2009;73(22):1823-30.
- Iwasaki S, Yamamoto Y, Togo F, Kinoshita M, Yoshifuji Y, Fujimoto C, et al. Noisy vestibular stimulation improves body balance in bilateral vestibulopathy. *Neurology*. 2014;82(11):969-75.

- Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Kalla R, Hufner K, Wagner J, et al. Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans. *Prog Brain Res*. 2008;171:353-62.
- Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Kalla R, Wiesmann M, Strupp M, et al. Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. *Neuroimage*. 2008;39(2):786-92.
- Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Strupp M, Wiesmann M, Brandt T. Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2004;22(4):1722-31.
- Jahn K, Strupp M, Schneider E, Dieterich M, Brandt T. Differential effects of vestibular stimulation on walking and running. *Neuroreport*. 2000;11(8):1745-8.
- Jahn K, Strupp M, Schneider E, Dieterich M, Brandt T. Visually induced gait deviations during different locomotion speeds. *Exp Brain Res*. 2001;141(3):370-4.
- Jansen J, Brodal A. Experimental studies on the intrinsic fibers of the cerebellum. II. The cortico-nuclear projection. *J Comp Neurol*. 1940;73(2):267-321.
- Kalla R, Deutschlander A, Hufner K, Stephan T, Jahn K, Glasauer S, et al. Detection of floccular hypometabolism in downbeat nystagmus by fMRI. *Neurology*. 2006;66(2):281-3.
- Kalla R, Spiegel R, Claassen J, Bardins S, Hahn A, Schneider E, et al. Comparison of 10-mg doses of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine for the treatment of downbeat nystagmus. *J Neuroophthalmol*. 2011;31(4):320-5.
- Keck ME, Pijnappels M, Schubert M, Colombo G, Curt A, Dietz V. Stumbling reactions in man: influence of corticospinal input. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;109(3):215-23.
- Klinkenberg R. Maschinelle Lernverfahren zum adaptiven Informationsfiltern. 1998.
- König N, Singh NB, von Beckerath J, Janke L, Taylor WR. Is gait variability reliable? An assessment of spatio-temporal parameters of gait variability during continuous overground walking. *Gait Posture*. 2014;39(1):615-7.
- König N, Taylor W, Baumann C, Wenderoth N, Singh N. Revealing the quality of movement: A meta-analysis review to quantify the thresholds to pathological variability during standing and walking. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68:111-9.
- Krafczyk S, Schlamp V, Dieterich M, Haberhauer P, Brandt T. Increased body sway at 3.5-8 Hz in patients with phobic postural vertigo. *Neurosci Lett*. 1999;259(3):149-52.
- Krafczyk S, Tietze S, Swoboda W, Valkovic P, Brandt T. Artificial neural network: a new diagnostic posturographic tool for disorders of stance. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(8):1692-8.

- Krebs DE, Gill-Body KM, Riley PO, Parker SW. Double-blind, placebo-controlled trial of rehabilitation for bilateral vestibular hypofunction: preliminary report. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;109(4):735-41.
- Kumar A, Carpenter H, Morris R, Iliffe S, Kendrick D. Which factors are associated with fear of falling in community-dwelling older people? *Age Ageing.* 2014;43(1):76-84.
- la Fougere C, Zwergal A, Rominger A, Forster S, Fesl G, Dieterich M, et al. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *Neuroimage.* 2010;50(4):1589-98.
- Lauk M, Chow CC, Pavlik AE, Collins JJ. Human balance out of equilibrium: nonequilibrium statistical mechanics in posture control. *Phys Rev Lett.* 1998;80(2):413.
- Lewis RF, Haburcakova C, Gong W, Lee D, Wall C, 3rd, Thompson L, et al. Vestibular prosthesis tested in rhesus monkeys. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:2277-9.
- Lipsitz LA. Dynamics of stability the physiologic basis of functional health and frailty. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2002;57(3):B115-B25.
- Marple-Horvat DE, Armstrong DM. Central regulation of motor cortex neuronal responses to forelimb nerve inputs during precision walking in the cat. *J Physiol.* 1999;519 Pt 1:279-99.
- Marple-Horvat DE, Criado JM, Armstrong DM. Neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat related to visual stimuli at rest, visually guided step modification, and saccadic eye movements. *J Physiol.* 1998;506 (Pt 2):489-514.
- Marti S, Palla A, Straumann D. Gravity dependence of ocular drift in patients with cerebellar downbeat nystagmus. *Ann Neurol.* 2002;52(6):712-21.
- Marti S, Straumann D, Buttner U, Glasauer S. A model-based theory on the origin of downbeat nystagmus. *Exp Brain Res.* 2008;188(4):613-31.
- McDonnell MD, Ward LM. The benefits of noise in neural systems: bridging theory and experiment. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(7):415-26.
- Miles FA, Evarts EV. Concepts of motor organization. *Annu Rev Psychol.* 1979;30:327-62.
- Mori S, Nakajima K, Mori F, Matsuyama K. Integration of multiple motor segments for the elaboration of locomotion: role of the fastigial nucleus of the cerebellum. *Prog Brain Res.* 2004;143:341-51.
- Morton SM, Bastian AJ. Cerebellar control of balance and locomotion. *Neuroscientist.* 2004;10(3):247-59.
- Morton SM, Bastian AJ. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum.* 2007;6(1):79-86.
- Morton SM, Dordevic GS, Bastian AJ. Cerebellar damage produces context-dependent deficits in control of leg dynamics during obstacle avoidance. *Exp Brain Res.* 2004;156(2):149-63.

- Moss F, Ward LM, Sannita WG. Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review of application. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(2):267-81.
- Nascimbeni A, Caruso S, Salatino A, Carenza M, Rigano M, Raviolo A, et al. Dual task-related gait changes in patients with mild cognitive impairment. *Funct Neurol.* 2015;30(1):59-65.
- Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES. Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J Gerontol.* 1991;46(5):M164-M70.
- Orlovsky GN. Activity of rubrospinal neurons during locomotion. *Brain Res.* 1972;46:99-112.
- Orlovsky GN. The effect of different descending systems on flexor and extensor activity during locomotion. *Brain Res.* 1972;40(2):359-71.
- Palliyath S, Hallett M, Thomas SL, Lebedowska MK. Gait in patients with cerebellar ataxia. *Mov Disord.* 1998;13(6):958-64.
- Pelz JO, Fricke C, Saur D, Classen J. Failure to confirm benefit of acetyl-DL-leucine in degenerative cerebellar ataxia: a case series. *J Neurol.* 2015;262(5):1373-5.
- Porciuncula F, Johnson CC, Glickman LB. The effect of vestibular rehabilitation on adults with bilateral vestibular hypofunction: A systematic review. *J Vestib Res.* 2012;22(5):283-98.
- Pradhan C, Wuehr M, Akrami F, Neuhaeuser M, Huth S, Brandt T, et al. Automated classification of neurological disorders of gait using spatio-temporal gait parameters. *J Electromyogr Kinesiol.* 2015;25(2):413-22.
- Robinson BS, Cook JL, Richburg CM, Price SE. Use of an electrotactile vestibular substitution system to facilitate balance and gait of an individual with gentamicin-induced bilateral vestibular hypofunction and bilateral transtibial amputation. *J Neurol Phys Ther.* 2009;33(3):150-9.
- Schlick C, Schniepp R, Loidl V, Wuehr M, Hesselbarth K, Jahn K. Falls and fear of falling in vertigo and balance disorders: A controlled cross-sectional study. *J Vestib Res.* 2016;25(5-6):241-51.
- Schneider E, Jahn K, Dieterich M, Brandt T, Strupp M. Gait deviations induced by visual stimulation in roll. *Exp Brain Res.* 2008;185(1):21-6.
- Schniepp R, Kugler G, Wuehr M, Eckl M, Huppert D, Huth S, et al. Quantification of gait changes in subjects with visual height intolerance when exposed to heights. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:963.
- Schniepp R, Schlick C, Pradhan C, Dieterich M, Brandt T, Jahn K, et al. The interrelationship between disease severity, dynamic stability, and falls in cerebellar ataxia. *J Neurol.* 2016;263(7):1409-17.
- Schniepp R, Schlick C, Schenkel F, Pradhan C, Jahn K, Brandt T, et al. Clinical and neurophysiological risk factors for falls in patients with bilateral vestibulopathy. *J Neurol.* 2016.
- Schniepp R, Strupp M, Wuehr M, Jahn K, Dieterich M, Brandt T, et al. Acetyl-DL-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia—a case series. *Cerebellum & Ataxias.* 2016;3(1):1.

- Schniepp R, Wuehr M, Ackl N, Danek A, Brandt T, Strupp M, et al. 4-Aminopyridine improves gait variability in cerebellar ataxia due to CACNA 1A mutation. *J Neurol*. 2011;258(9):1708-11.
- Schniepp R, Wuehr M, Huth S, Pradhan C, Brandt T, Jahn K. Gait characteristics of patients with phobic postural vertigo: effects of fear of falling, attention, and visual input. *J Neurol*. 2014;261(4):738-46.
- Schniepp R, Wuehr M, Huth S, Pradhan C, Schlick C, Brandt T, et al. The gait disorder in downbeat nystagmus syndrome. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e105463.
- Schniepp R, Wuehr M, Neuhaeuser M, Benecke AK, Adrion C, Brandt T, et al. 4-aminopyridine and cerebellar gait: a retrospective case series. *J Neurol*. 2012;259(11):2491-3.
- Schniepp R, Wuehr M, Neuhaeuser M, Kamenova M, Dimitriadis K, Klopstock T, et al. Locomotion speed determines gait variability in cerebellar ataxia and vestibular failure. *Mov Disord*. 2012;27(1):125-31.
- Schniepp R, Wuehr M, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, et al. Increased gait variability is associated with the history of falls in patients with cerebellar ataxia. *J Neurol*. 2014;261(1):213-23.
- Schniepp R, Wuehr M, Schoberl F, Zwergal A. [Assessing Motor-Cognition Interaction of Patients with Cognitive Disorders: Clinical Aspects]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2016;84(8):469-79.
- Sedehizadeh S, Keogh M, Maddison P. The use of aminopyridines in neurological disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(4):191-200.
- Sherratt RM, Bostock H, Sears TA. Effects of 4-aminopyridine on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *Nature*. 1980;283(5747):570-2.
- Skelton DA, Todd CJ. Prevention of Falls Network Europe: a thematic network aimed at introducing good practice in effective falls prevention across Europe. Four years on. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007;7(3):273-8.
- Sprague JM, Chambers WW. Regulation of posture in intact and decerebrate cat. I. Cerebellum, reticular formation, vestibular nuclei. *J Neurophysiol*. 1953;16(5):451-63.
- Sprenger A, Zils E, Rambold H, Sander T, Helmchen C. Effect of 3,4-diaminopyridine on the postural control in patients with downbeat nystagmus. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1039:395-403.
- Strupp M, Kalla R, Claassen J, Adrion C, Mansmann U, Klopstock T, et al. A randomized trial of 4-aminopyridine in EA2 and related familial episodic ataxias. *Neurology*. 2011;77(3):269-75.
- Strupp M, Kalla R, Dichgans M, Freilinger T, Glasauer S, Brandt T. Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine. *Neurology*. 2004;62(9):1623-5.
- Strupp M, Teufel J, Habs M, Feuerecker R, Muth C, van de Warrenburg BP, et al. Effects of acetyl-DL-leucine in patients with cerebellar ataxia: a case series. *J Neurol*. 2013;260(10):2556-61.

- Tinetti ME, Williams CS. Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med*. 1997;337(18):1279-84.
- van de Warrenburg BP, Steijns JA, Munneke M, Kremer BP, Bloem BR. Falls in degenerative cerebellar ataxias. *Mov Disord*. 2005;20(4):497-500.
- van de Warrenburg BP, van Gaalen J, Boesch S, Burgunder JM, Durr A, Giunti P, et al. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur J Neurol*. 2014;21(4):552-62.
- Vibert N, Vidal PP. In vitro effects of acetyl-DL-leucine (tanganil) on central vestibular neurons and vestibulo-ocular networks of the guinea-pig. *Eur J Neurosci*. 2001;13(4):735-48.
- Voogd J, Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. *Trends in cognitive sciences*. 1998;2(9):307-13.
- Walter JT, Alvina K, Womack MD, Chevez C, Khodakhah K. Decreases in the precision of Purkinje cell pacemaking cause cerebellar dysfunction and ataxia. *Nat Neurosci*. 2006;9(3):389-97.
- Wang J-S, Lin C-W, Yang Y-TC, Ho Y-J. Walking pattern classification and walking distance estimation algorithms using gait phase information. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2012;59(10):2884-92.
- Winter DA, Patla AE, Frank JS, Walt SE. Biomechanical walking pattern changes in the fit and healthy elderly. *Phys Ther*. 1990;70(6):340-7.
- Wu J, Wang J, Liu L. Feature extraction via KPCA for classification of gait patterns. *Hum Mov Sci*. 2007;26(3):393-411.
- Wuehr M, Decker J, Schniepp R. Noisy galvanic vestibular stimulation: an emerging treatment option for bilateral vestibulopathy. *J Neurol*. 2017.
- Wuehr M, Nusser E, Decker J, Krafczyk S, Straube A, Brandt T, et al. Noisy vestibular stimulation improves dynamic walking stability in bilateral vestibulopathy. *Neurology*. 2016;86(23):2196-202.
- Wuehr M, Nusser E, Krafczyk S, Straube A, Brandt T, Jahn K, et al. Noise-Enhanced Vestibular Input Improves Dynamic Walking Stability in Healthy Subjects. *Brain Stimul*. 2016;9(1):109-16.
- Wuehr M, Schniepp R, Ilmberger J, Brandt T, Jahn K. Speed-dependent temporospatial gait variability and long-range correlations in cerebellar ataxia. *Gait Posture*. 2013;37(2):214-8.
- Wuehr M, Schniepp R, Pradhan C, Ilmberger J, Strupp M, Brandt T, et al. Differential effects of absent visual feedback control on gait variability during different locomotion speeds. *Exp Brain Res*. 2013;224(2):287-94.
- Wuehr M, Schniepp R, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, et al. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait Posture*. 2014;39(3):852-8.

Yelnik AP, Tasseel Ponche S, Andriantsifanetra C, Provost C, Calvalido A, Rougier P. Walking with eyes closed is easier than walking with eyes open without visual cues: The Romberg task versus the goggle task. *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58(6):332-5.

Zee DS, Leigh RJ. Disorders of eye movements. *Neurol Clin*. 1983;1(4):909-28.

Zee DS, Leigh RJ, Mathieu-Millaire F. Cerebellar control of ocular gaze stability. *Ann Neurol*. 1980;7(1):37-40.

Zingler VC, Cnyrim C, Jahn K, Weintz E, Fernbacher J, Frenzel C, et al. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Ann Neurol*. 2007;61(6):524-32.

B. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Roman Schniepp, Dr. med.
geboren:	28.02.1979 in Göppingen
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	liiert mit Dr. med. Sandra Weiss Tochter Anouk Weiss, geb. am 14.05.2010 Sohn Yannik Weiss, geb. am 07.05.2013
Adresse:	Minorstraße 15, 81477 München
Telefon:	+49 (0)89 33099252 +49 (0)178 8782332

Studium

5/2000 – 10/2006	Medizinstudium, Eberhard-Karls Universität, Tübingen und Yale University, New Haven, USA, (Note:1,66)
Seit 09/2014	Betriebswirtschaftsstudium, Friedrich-Alexander Universität, Erlangen-Nürnberg

Medizinische Ausbildung

11/2006 – 10/2007	Assistenzarzt an der Neurologischen Klinik des Bürgerhospitals Stuttgart, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Ab 11/2007	Weiterbildung zum Facharzt für Neurologie an der Neurologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikdirektorin: Prof. Dr.med. M. Dieterich
5/2017	Facharzt für Gebietsbezeichnung Neurologie

Wissenschaftliche Ausbildung

04/2002 – 2/2006	Promotion zum Dr. med. (Note: summa cum laude) Doktorarbeit: »Regulation der Exzitatorischen Aminosäure Transporter EAAT1, EAAT2, EAAT3 und EAAT5 durch die Serum- und Glukokortikoid-abhängige Kinase (SGK) und die Ubiquitinligase NEDD4“ im Institut für Physiologie der Universität Tübingen, Prof. Dr. F. Lang
8/2005 – 2/2006	Forschungsprojekt über die Beeinflussung der Magensäuresekretion durch Dexamethason, Department of Surgery, Yale University (John Geibel, M.D.)

ab 11/2007	Mitglied der Arbeitsgruppe ‚Vestibuläre Funktionen und Okulomotorik‘ – Schwerpunkt Haltungsregulation und Lokomotion. Prof. Dr. med. M. Dieterich, Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Brandt, Prof
seit 2008	Mitglied des Scientific Panels for Neuro-Otology and –Ophthalmology der European Academy of Neurology
seit 11/2011	Mitglied im Deutschen Zentrum für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen (DSGZ).
seit 10/2014	Nachwuchsforschergruppe im Deutschen Zentrum für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen (DSGZ). Thema: „Höhere Stand- und Gangkontrolle von Patienten mit Gleichgewichtsstörungen“.

Preise / Grants/ Stipendien

2006	Carl-Liebermeister Preis der Eberhard-Karls Universität Tübingen für herausragende wissenschaftliche Leistung von Medizinstudenten
2007	Travel Grant der European Federations of Neurological Societies (EFNS)
2008	Travel Grant der European Federations of Neurological Societies (EFNS)
2009	Förderung der Münchner Medizinischen Wochenschrift „Behavioral characterization and brain plasticity in the unilateral vestibulectomy rat model – a microPET study“, Fördervolumen 12.000€
2009	Uschi-Tschabitscher Preis der European Federation of Neurological Societies (EFNS/EAN).
2009	Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
2010	Förderprogramm Investition der Graduate School of Systemic Neurosciences, LMU München für “Noraxon EMG/foot switch system and gait analysis”, Fördervolumen 24.900€
2010	Förderung Friedrich-Baur Stiftung „Influence of multisensory control on gait variability during steady-state locomotion“, Fördervolumen 12.800€
2010	EFNS Investigator Award: Neuroophthalmology, Neurootology
2011	Förderung Friedrich-Baur Stiftung „ Video-based detection of body kinematics in patients with stance and gait disorders“, Fördervolumen 11.000€
2011	Förderung Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF 01EO0901) „ Analysis of stance and gait disorders using artificial neural networks and dynamic fluctuation analyses“, Fördervolumen 142.000€
2011	Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
2014	Förderprogramm für Forschung und Lehre der LMU München Projekt Nr. 832 „Untersuchung von Mobilität, Sturzrisiko und sturzassoziiierter Morbidität bei Patienten mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen“, Fördervolumen 55.000€
2014	Förderung Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF 01EO0901) „Higher Gait and Stance Functions in patients with balance problems“, Fördervolumen 366.700€

- 2015 Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
- 2016 Förderung Friedrich-Baur Stiftung „Pathophysiologie des zervikogenen Schwindels“, Fördervolumen 6.800€

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

- Wuehr M, Brandt T, **Schniepp R**. Distracting attention in phobic postural vertigo normalizes leg muscle activity and balance. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):284-288. . (IF: **8.296**)
- Wuehr M, Nusser E, Decker J, Krafczyk S, Straube A, Brandt T, Jahn K, **Schniepp R**. Noisy vestibular stimulation improves dynamic walking stability in bilateral vestibulopathy. *Neurology* 2016 Jun 7;86(23):2196-202. (IF: **8.296**)
- Schniepp R**, Schlick C, Schenkel F, Pradhan C, Jahn K, Brandt T, Wuehr M. Clinical and neurophysiological risk factors for falls in patients with bilateral vestibulopathy. *J Neurol*. 2017 Feb;264(2):277-283. (IF: **3.377**)
- Schniepp R**, Schlick C, Pradhan C, Dieterich M, Brandt T, Jahn K, Wuehr M. The interrelationship between disease severity, dynamic stability, and falls in cerebellar ataxia. *J Neurol*. 2016 Jul;263(7):1409-17. (IF: **3.377**)
- Schniepp R**, Trabold R, Romagna A, Akrami F, Hesselbarth K, Wuehr M, Peraud A, Brandt T, Dieterich M, Jahn K. Walking assessment after spinal tap test in normal pressure hydrocephalus – a delayed improvement over three days. *J Neurosurg*. 2016; Mar18:1-10 (IF: **3.737**)
- Wuehr M, Nusser E, Krafczyk S, Straube A, Brandt T, Jahn K, **Schniepp R**. Noise-enhanced vestibular input improves dynamic walking stability in healthy subjects. *Brain Stim*. 2015; 9(1):109-16. (IF: **4.399**)
- Pradhan C, Wuehr M, Akrami F, Neuhaeusser M, Huth S, Brandt T, Jahn K, **Schniepp R**. Automated classification of neurological disorders of gait using spatio-temporal gait parameters. *J Electromyogr Kinesiol*. 2015; 25(2): 413-22. (IF: **1.647**)
- Schniepp R**, Kugler G, Wuehr M, Eckl M, Huppert D, Huth S, Pradhan C, Jahn K, Brandt T. Quantification of gait changes in subjects with visual height intolerance when exposed to heights. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8, 963. (IF: **2.895**)
- Schniepp R**, Wuehr M, Huth S, Pradhan C, Brandt T, Jahn K. The gait disorder in downbeat nystagmus syndrome. *PloS one*. 2014; 9(8), e105463. (IF: **3.234**)
- Schniepp R**, Wuehr M, Huth S, Pradhan C, Brandt T, Jahn K. Gait characteristics of patients with phobic postural vertigo: effects of fear of falling, attention, and visual input. *J Neurol*. 2014; 261(4):738-46. (IF: **3.377**)
- Pradhan C, Wuehr M, Neuhaeusser M, Huth S, Brandt T, Jahn K, **Schniepp R**. Multivariate gait data analysis: Comparison between healthy adults of different age groups. *J Neurosci Neuroeng*. 2013;2(6):542-49. (IF: ---)

Schniepp R, Wuehr M, Schlick C, Huth S, Dieterich M, Brandt T, Jahn K. Increased gait variability is associated with a higher risk of falls in patients with cerebellar ataxia. *J Neurol* 2013; 261(1), 213-23. **(IF: 3.377)**

Wuehr M, Pradhan C, Brandt T, Jahn K, **Schniepp R**. Patterns of optimization in single- and inter-leg gait dynamics. *Gait Posture* 2013; 39(2), 733-738. **(IF: 2.752)**

Schniepp R*, Wuehr M*, Pradhan C, Novozhilov S, Krafczyk S, Brandt T, Jahn K. Nonlinear variability of body sway in patients with phobic postural vertigo. *Front Neurol*. 2013; 4, 115. **(IF: ---)**
*equal contribution

Wuehr M, Pradhan C, Novozhilov S, Krafczyk S, Brandt T, Jahn K, **Schniepp R**. Inadequate interaction between open- and closed-loop postural control in phobic postural vertigo. *J Neurol* 2012; 260(5), 1314-1323. **(IF: 3.377)**

Schniepp R, Wuehr M, Neuhaeusser M, Benecke AK, Adrion C, Brandt T, Jahn K. 4-Aminopyridine and cerebellar gait: a retrospective case series. *J Neurol* 2012; 259(11), 2491-2493. **(IF: 3.377)**

Schniepp R, Wuehr M, Neuhaeusser M, Kamenova M, Dimitriadis K, Klopstock T, Strupp M, Brandt T, Jahn K. Locomotion speed determines gait variability in cerebellar ataxia and vestibular failure. *Mov Disord* 2012; 27(1), 125-131. **(IF: 5.68)**

Originalarbeiten als Koautor

Selge C, Schoeberl F, Bergmann J, Kreuzpointner A, Bardins S, Schepermann A, **Schniepp R**, Koenig E, Mueller F, Brandt T, Dieterich M, Zwergal A, Jahn K. Subjective body vertical: a promising diagnostic tool in idiopathic normal pressure hydrocephalus? *J Neurol* 2005. Jun 22. Epub ahead of print. **(IF: 3.377)**

Böttcher N, Bremova T, Feil K, Heinze C, **Schniepp R**, Strupp M. Normal pressure hydrocephalus: Increase of utricular input in responders to spinal tap test. *Clin Neurophysiol* 2016. May;127(5):2294-301 **(IF: 3.426)**

Schlick C, **Schniepp R**, Loidl V, Wuehr M, Hesselbarth K, Jahn K. Falls and fear of falling in vertigo and balance disorders: A controlled cross-sectional study. *J Vest Res*. 2016;25(5-6):241-51. **(IF: 1.190)**

Zwergal A, Schlichtiger J, Xiong G, Beck R, Günther L, **Schniepp R**, Schöberl F, Jahn K, Brandt T, Strupp M, Bartenstein P, Dieterich M, Dutia MB, la Fougère C. Sequential [(18)]FDG μ PET whole-brain imaging of central vestibular compensation: a model of deafferentation-induced brain plasticity. *Brain Struct Funct*. 2016 221(1):159-70. **(IF: 5.618)**

Suchorska B, Kunz M, **Schniepp R**, Jahn K, Goetz C, Tonn JC, Peraud A. Optimized surgical treatment for normal pressure hydrocephalus: comparison between gravitational and differential pressure valves. *Acta Neurochir*. 2015; 157(4), 703-9. **(IF: 1.788)**

Wuehr M, Kugler G, **Schniepp R**, Eckl M, Jahn K, Huppert D, Brandt T. Balance control and anti-gravity muscle activity during the experience of fear at heights. *Physiol Rep*. 2014;2(2). **(IF: ---)**

Wuehr M, **Schniepp R**, Schlick C, Huth S, Dieterich M, Brandt T, Jahn K. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait Posture*. 2014;39(3):852-58. (IF: 2.752)

Claassen J, Feil K, Bardins S, Teufel J, Spiegel R, Kalla R, Schneider E, Jahn K, **Schniepp R**, Strupp M. Dalfampridine in patients with downbeat nystagmus--an observational study. *J Neurol*. 2013; 260(8):1992-6. (IF: 3.377)

Feil K, Claassen J, Bardins S, Teufel J, Krafczyk S, Schneider E, **Schniepp R**, Jahn K, Kall R, Strupp M. Effect of chlorzoxazone in patients with downbeat nystagmus: a pilot trial. *Neurology*. 2013; 24;81(13):1152-8. (IF: 8.296)

Wuehr M, **Schniepp R**, Ilmberger J, Strupp M, Brandt T, Jahn K. Differential effects of absent visual feedback control on gait variability during different locomotion speeds. *Exp Brain Res* 2012; 224(2), 287-294 (IF: 2.036)

Wuehr M, **Schniepp R**, Ilmberger J, Brandt T, Jahn K. Speed-dependent temporospatial gait variability and long-range correlations in cerebellar ataxia. *Gait Posture* 2012; 37(2), 214-218. (IF: 2.752)

Kasuistiken

Schniepp R, Strupp M, Wuehr M, Jahn K, Dieterich M, Brandt T, Feil K. Acetyl-DL-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia – a case series. *Cerebellum Ataxias*. 2016; 12;3:8 (IF: 3.377)

Schniepp R, Jackl V, Wuehr M, Havla J, Kümpfel T, Dieterich M, Strupp M, Jahn K. Treatment with 4-aminopyridine improves upper limb tremor of a patient with multiple sclerosis: a video case report. *Mult Scler* 2012; 19(4), 506-508. (IF: 4.822)

Schniepp R, Wuehr M, Ackl N, Danek A, Brandt T, Strupp M, Jahn K. 4-aminopyridine improves gait variability in cerebellar ataxia due to CACNA 1A mutation. *J Neurol* 2011; 258(9), 1708-1711. (IF: 3.377)

Schniepp R, Feddersen B. Teaching video NeuroImages: oculo-risorius phenomenon. *Neurology*. 2011; 76(10):e42. (IF: 8.296)

Übersichtsartikel

Schniepp R, Möhwald K, Wuehr M. Gait ataxia in humans: vestibular and cerebellar control of dynamic stability. *J Neurol*. 2017 Apr 10. Epub ahead of print. (IF: 3.377)

Wuehr M, Decker J, **Schniepp R**. Noisy galvanic vestibular stimulation: an emerging treatment option for bilateral vestibulopathy. *J Neurol*. 2017 Apr 8. Epub ahead of print. (IF: 3.377)

Strupp M, Teufel J, Zwergal A, **Schniepp R**, Khodakhah K, Feil K. Aminopyridines for the treatment of neurologic disorders. *Neurol Clin Pract*. 2017 Feb;7(1):65-76. (IF: 8.296)

Feil K, Bremova T, Muth C, **Schniepp R**, Teufel J, Strupp M. Update on the Pharmacotherapy of Cerebellar Ataxia and Nystagmus. *Cerebellum* 2016. Feb; 15(1):38-42 (**IF: 2.717**)

Jahn K, Kressig RW, Bridenbaugh SA, Brandt T, **Schniepp R**. Dizziness and Unstable Gait in Old Age: Etiology, Diagnosis and Treatment . *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112(23):387-93. (**IF: 3.608**)

Jahn K, Heinze C, Selge C, Hesselbarth K, **Schniepp R**. Gait Disorders in Geriatric Patients: Classification and Therapy. *Nervenarzt.* 2015; 86(4):431-9. (**IF: 0.787**)

Jahn K, Wuehr M, Selge C, Hesselbarth K, Schlick C, **Schniepp R**. Analysis of Posture and Gait in Vertigo and Dizziness. *Akt Neurol.* 2015; 42:509-14. (**IF: ---**)

Brandt T, Kugler G, **Schniepp R**, Wuehr M, Huppert D. Acrophobia impairs visual exploration and balance during standing and walking. *Ann N Y Acad Sci.* 2015; 1343:37-48. (**IF: 4.313**)

Jahn K, Zwergal A, **Schniepp R**. Gait disturbances in old age: classification, diagnosis, and treatment from a neurological perspective. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107(17):306-15. (**IF: 3.608**)

C. Danksagung

Herrn Prof. Dr. K. Jahn bin ich zutiefst dankbar für das Wecken meines Interesses an den Bewegungswissenschaften mit dem Schwerpunkt der Ataxie. Durch sein Vertrauen und die Einarbeitung in die wissenschaftlichen Fähigkeiten konnte ich die habilitationsrelevanten Studien erst bearbeiten. Seine Struktur und seine Vermittlung eines logischen und schlüssigen Konzepts, sowie seine Freude, Humor und menschliche Wärme sind mir ein Vorbild.

Ich danke Frau Prof. Dr. M. Dieterich, der Leiterin unserer Klinik, für die Möglichkeit an ihrer Klinik meine Arbeiten durchzuführen und mich gleichzeitig klinisch auszubilden. Sie hat mich sehr in der Etablierung der verschiedenen BewegungsanalySELabore unterstützt. Zudem danke ich ihr sehr für die Annahme als Habilitand und die Betreuung im Fachmentariat.

Herrn Prof. Dr. Dr. T. Brandt möchte ich ausdrücklich danken für seine wissenschaftliche und menschliche Leitung während der letzten Jahre. Die Gespräche und Diskussionen über neueste Forschungsergebnisse und –vorhaben waren zu jeder Zeit eine große Freude und Bereicherung. Sie haben meinen Horizont erweitert. Zudem möchte ich Herrn Prof. Brandt für die große Unterstützung im Rahmen meiner Forschungstätigkeit im Deutschen Zentrum für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen danken.

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. M. Wühr, der mich praktisch seit der ersten Stunde meines wissenschaftlichen Weges begleitet. Der fachliche Austausch mit Herrn Dr. Wühr brachte zahlreiche Lösungen und neue Ansätze hervor, die ich alleine nie hätte entwickeln können. Herr Dr. Wühr ist neben der wissenschaftlichen Arbeit zu einem guten Freund geworden. Dafür bin ich sehr dankbar.

Allen meinen Kollegen der Klinik danke ich herzlich für die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre und die freundschaftliche Verbundenheit im klinischen Alltag. Insbesondere den Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe, Dr. C. Heinze, Dr. C. Muth, Dr. F. Schöberl, PD Dr. A. Zwergal, Dr. O. Kremmyda, Ken Möhwald, Julian Decker und Dr. C. Selge.

Ich danke den Doktoranden der Arbeitsgruppe Gangstörungen für ihren Einsatz in der Erhebung der Daten, die auch teilweise diese Arbeit stützen.

Ganz besonderen Dank möchte ich meiner Familie aussprechen. Meiner Partnerin Sandra und meinen Kindern Anouk und Yannik danke ich von ganzem Herzen. Eure Liebe und Fröhlichkeit haben mich getragen und gaben mir Rückhalt. Ich danke Euch für eure Geduld bei Belastungen unseres Familienlebens durch meine Arbeit. Meinen Eltern und Großeltern danke ich für die Unterstützung während meiner Schul- und Hochschulzeit.

D. Anhang der relevanten Originalarbeiten

Studie I

Schniepp R, Wuehr M, Neuhaeuser M, Kamenova M, Dimitriadis K, Klopstock T, Strupp M, Brandt T, Jahn K. Locomotion speed determines gait variability in cerebellar ataxia and vestibular failure. *Mov Disord* 2012; 27(1), 125-131.

Studie II

Wuehr M, **Schniepp R**, Schlick C, Huth S, Dieterich M. Brandt T, Jahn K. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait Posture*. 2014;39(3):852-58.

Studie III

Schniepp R, Wuehr M, Huth S, Pradhan C, Brandt T, Jahn K. The gait disorder in downbeat nystagmus syndrome. *PloS one*. 2014; 9(8), e105463.

Studie IV

Wuehr M, **Schniepp R**, Ilmberger J, Strupp M, Brandt T, Jahn K. Differential effects of absent visual feedback control on gait variability during different locomotion speeds. *Exp Brain Res* 2012; 224(2), 287-294

Studie V

Wuehr M, **Schniepp R**, Ilmberger J, Brandt T, Jahn K. Speed-dependent temporospatial gait variability and long-range correlations in cerebellar ataxia. *Gait Posture* 2012; 37(2), 214-218.

Studie VI

Schlick C, **Schniepp R**, Loidl V, Wuehr M, Hesselbarth K, Jahn K. Falls and fear of falling in vertigo and balance disorders: A controlled cross-sectional study. *J Vest Res*. 2016;28;25(5-6):241-51

Studie VII

Schniepp R, Wuehr M, Schlick C, Huth S, Dieterich M. Brandt T, Jahn K. Increased gait variability is associated with a higher risk of falls in patients with cerebellar ataxia. *J Neurol* 2013; 261(1), 213-23.

Studie VIII

Schniepp R, Schlick C, Pradhan C, Dieterich M, Brandt T, Jahn K, Wuehr M. The interrelationship between disease severity, dynamic stability, and falls in cerebellar ataxia. *J Neurol*. 2016 Jul;263(7):1409-17.

Studie IX

Schniepp R, Schlick C, Schenkel F, Pradhan C, Jahn K, Brandt T, Wuehr M. Clinical and neurophysiological risk factors for falls in patients with bilateral vestibulopathy. *J Neurol*. 2017 Feb;264(2):277-283.

Studie X

Pradhan C, Wuehr M, Akrami F, Neuhaeuser M, Huth S, Brandt T, Jahn K, **Schniepp R**. Automated classification of neurological disorders of gait using spatio-temporal gait parameters. *J Electromyogr Kinesiol*. 2015; 25(2): 413-22.

Studie XI

Schniepp R, Wuehr M, Ackl N, Danek A, Brandt T, Strupp M, Jahn K. 4-aminopyridine improves gait variability in cerebellar ataxia due to CACNA 1A mutation. J Neurol 2011; 258(9), 1708-1711.

Studie XII

Schniepp R, Wuehr M, Neuhaeusser M, Benecke AK, Adrion C, Brandt T, Jahn K. 4-Aminopyridine and cerebellar gait: a retrospective case series. J Neurol 2012; 259(11), 2491-2493.

Studie XIII

Schniepp R, Strupp M, Wuehr M, Jahn K, Dieterich M, Brandt T, Feil K. Acetyl-DL-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia – a case series. Cerebellum Ataxias. 2016; 12;3:8

Studie XIV

Wuehr M, Nusser E, Decker J, Krafczyk S, Straube A, Brandt T, Jahn K, **Schniepp R**. Noisy vestibular stimulation improves dynamic walking stability in bilateral vestibulopathy. Neurology 2016 Jun 7;86(23):2196-202.

Studie XV

Wuehr M, Nusser E, Krafczyk S, Straube A, Brandt T, Jahn K, **Schniepp R**. Noise-enhanced vestibular input improves dynamic walking stability in healthy subjects. Brain Stim. 2015; 9(1):109-16.

Studie I

Schniepp R, Wuehr M, Neuhaeuser M, Kamenova M, Dimitriadis K, Klopstock T, Strupp M, Brandt T, Jahn K. Locomotion speed determines gait variability in cerebellar ataxia and vestibular failure. *Mov Disord* 2012; 27(1), 125-131. **doi: 10.1002/mds.23978.**

Studie II

Wuehr M, **Schniepp R**, Schlick C, Huth S, Dieterich M. Brandt T, Jahn K. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait Posture*. 2014;39(3):852-58. **doi: 10.1016/j.gaitpost.2013.11.013.**

Studie III

Schniepp R, Wuehr M, Huth S, Pradhan C, Brandt T, Jahn K. The gait disorder in downbeat nystagmus syndrome. *PloS one*. 2014; 9(8), e105463. **doi: 10.1371/journal.pone.0105463.**

Studie IV

Wuehr M, **Schniepp R**, Ilmberger J, Strupp M, Brandt T, Jahn K. Differential effects of absent visual feedback control on gait variability during different locomotion speeds. *Exp Brain Res* 2012; 224(2), 287-294. **doi: 10.1007/s00221-012-3310-6.**

Studie V

Wuehr M, **Schniepp R**, Ilmberger J, Brandt T, Jahn K. Speed-dependent temporospatial gait variability and long-range correlations in cerebellar ataxia. *Gait Posture* 2012; 37(2), 214-218. **doi: 10.1016/j.gaitpost.2012.07.003.**

Studie VI

Schlick C, **Schniepp R**, Loidl V, Wuehr M, Hesselbarth K, Jahn K. Falls and fear of falling in vertigo and balance disorders: A controlled cross-sectional study. *J Vest Res*. 2016;28;25(5-6):241-51. **doi: 10.3233/VES-150564.**

Studie VII

Schniepp R, Wuehr M, Schlick C, Huth S, Dieterich M. Brandt T, Jahn K. Increased gait variability is associated with a higher risk of falls in patients with cerebellar ataxia. *J Neurol* 2013; 261(1), 213-23. **doi: 10.1007/s00415-013-7189-3.**

Studie VIII

Schniepp R, Schlick C, Pradhan C, Dieterich M, Brandt T, Jahn K, Wuehr M. The interrelationship between disease severity, dynamic stability, and falls in cerebellar ataxia. *J Neurol*. 2016 Jul;263(7):1409-17. **doi: 10.1007/s00415-016-8142-z.**

Studie IX

Schniepp R, Schlick C, Schenkel F, Pradhan C, Jahn K, Brandt T, Wuehr M. Clinical and neurophysiological risk factors for falls in patients with bilateral vestibulopathy. *J Neurol*. 2017 Feb;264(2):277-283. **doi: 10.1007/s00415-016-8342-6.**

Studie X

Pradhan C, Wuehr M, Akrami F, Neuhaeusser M, Huth S, Brandt T, Jahn K, **Schniepp R**. Automated classification of neurological disorders of gait using spatio-temporal gait parameters. J Electromyogr Kinesiol. 2015; 25(2): 413-22. doi: **10.1016/j.jelekin.2015.01.004**.

Studie XI

Schniepp R, Wuehr M, Ackl N, Danek A, Brandt T, Strupp M, Jahn K. 4-aminopyridine improves gait variability in cerebellar ataxia due to CACNA 1A mutation. J Neurol 2011; 258(9), 1708-1711. doi: **10.1007/s00415-011-5987-z**.

Studie XII

Schniepp R, Wuehr M, Neuhaeusser M, Benecke AK, Adrion C, Brandt T, Jahn K. 4-Aminopyridine and cerebellar gait: a retrospective case series. J Neurol 2012; 259(11), 2491-2493. doi: **10.1007/s00415-012-6595-2**.

Studie XIII

Schniepp R, Strupp M, Wuehr M, Jahn K, Dieterich M, Brandt T, Feil K. Acetyl-DL-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia – a case series. Cerebellum Ataxias. 2016; 12;3:8. doi: **10.1186/s40673-016-0046-2**.

Studie XIV

Wuehr M, Nusser E, Decker J, Krafczyk S, Straube A, Brandt T, Jahn K, **Schniepp R**. Noisy vestibular stimulation improves dynamic walking stability in bilateral vestibulopathy. Neurology 2016 Jun 7;86(23):2196-202. doi: **10.1212/WNL.0000000000002748**.

Studie XV

Wuehr M, Nusser E, Krafczyk S, Straube A, Brandt T, Jahn K, **Schniepp R**. Noise-enhanced vestibular input improves dynamic walking stability in healthy subjects. Brain Stim. 2015; 9(1):109-16. doi: **10.1016/j.brs.2015.08.017**.